

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936 - 1937

N° 26

LE
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE LA GROSSESSE
PAR LA MÉTHODE DE FRIEDMANN

Travail du Laboratoire de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière
Service du Docteur DEVRAIGNE

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue en Juin 1937

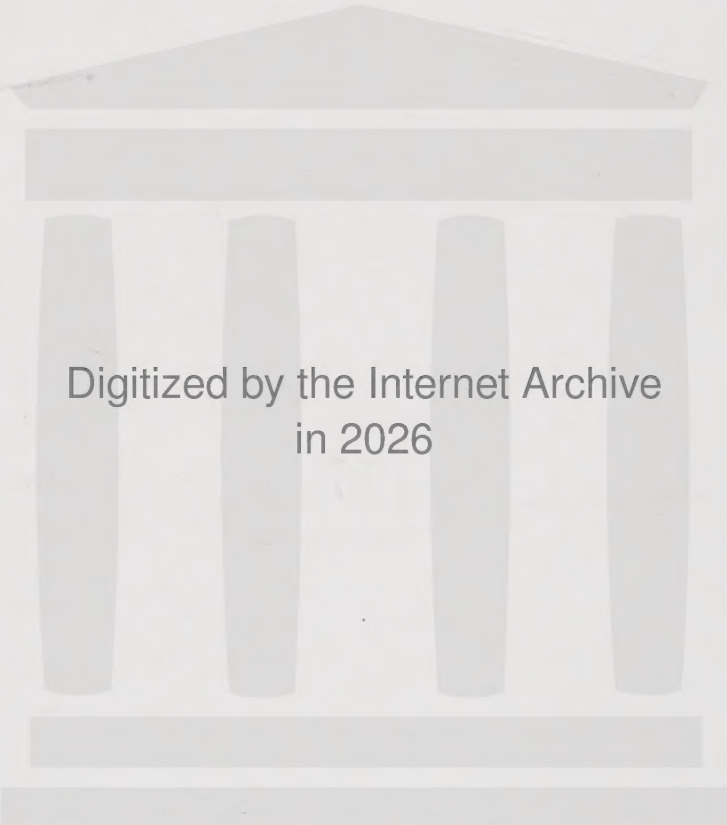
PAR

Marie-Thérèse LORIN

Pharmacien

JURY } MM. RADAIS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
LUTZ, *Professeur.*

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE LA GROSSESSE
PAR LA MÉTHODE DE FRIEDMANN

Travail du Laboratoire de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière
Service du Docteur DEVRAIGNE

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue en Juin 1937
PAR

Marie-Thérèse LORIN
Pharmacien

JURY } MM. RADAIS, *Président.*
COUTIERE, *Professeur.*
LUTZ, *Professeur.*

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUERIN, *Doyen*, O. *, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. *, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, *, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUERIN, O. *, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. *, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. *, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, ☉ I. membre de l'Institut..	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. *, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, *, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, *, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. *, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BEHAL, G. O. *, ☉ I, et DELEPINE, O. *, ☉ I,
membres de l'Institut, et GUERBET, *, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, ☉ I. .	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, ☉ I.	MM. BACH, ☉ I.
PICON, ☉ I.	BEDEL, ☉ I.
MASCRE, ☉ I.	REGNIER, ☉ I.
FLEURY, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., *agré*gé, chargé des T. P. de 1^{re} année. Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et REGNIER, ☉ I. : *agré*gés,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUEGES, ☉ I. Micrographie.
LEROUX, ☉ I. Physique.
DEVAL, *, ☉ I. Microbiologie.
DELABY, *, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRE, ☉ I. :
*agré*gés, chargés des travaux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.



A LA MEMOIRE DE MON PERE
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Docteur en Médecine.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE
Mort au Champ d'Honneur.

A MA MERE,

*A qui je dois tant, faible témoignage
de ma profonde affection et de ma
reconnaissance.*

A MA FAMILLE ET A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur RADAIS,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris,

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de profonde reconnais-
sance.*

A Monsieur le Professeur H. COUTIERE,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Zoologie
à la Faculté de Pharmacie de Paris,

*Avec toute notre reconnaissance et
l'expression de notre respectueux dé-
vouement.*

A Monsieur le Professeur LUTZ,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Cryptogamie et Microbiologie
à la Faculté de Pharmacie de Paris,

En témoignage de profonde gratitude.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS.

A Monsieur le Docteur DEVRAIGNE,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Accoucheur des Hôpitaux,
Chef de Service de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière,

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse. En témoignage d'admiration, de
reconnaissance et de respectueux dé-
vouement.*

A Monsieur le Docteur J. RAVINA
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Accoucheur des Hôpitaux,

*Avec notre profonde reconnaissance
pour les précieux conseils qu'il a bien
voulu nous donner.*

A Monsieur le Docteur DAUNAY,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Ancien Chef de Laboratoire
à la Faculté de Médecine de Paris,
Ancien assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Assistant à la Maternité de l'Hôpital Lariboisière,

*En témoignage de notre bien vive
gratitude.*

A Monsieur COLOMBET,
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris,
Chef de Laboratoire des Hôpitaux,

*Qui nous a permis de mener à bien ce
travail. Avec toute notre reconnaissance.*

A Monsieur RONDEAU DU NOYER,
Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Chargé des Travaux pratiques
d'Histologie et de Parasitologie,

*A qui nous devons les beaux clichés
présentés au cours de ce travail.*

*Avec tous nos remerciements pour
son aide précieuse.*

A Monsieur le Docteur GIRON,
Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Lariboisière,

*Qui a exercé sur notre formation phar-
maceutique la plus grande et la plus
heureuse influence.*

*Avec l'expression de notre bien vive
reconnaissance.*

AVANT-PROPOS

Le diagnostic de la grossesse à son début présente un intérêt évident au point de vue médico-chirurgical et souvent ne peut être basé sur les seuls signes cliniques. On doit recourir au laboratoire pour établir un diagnostic biologique.

A la Maternité de l'hôpital Lariboisière, dans le service du Docteur Devraigne, au laboratoire duquel je suis assistante depuis cinq ans, le diagnostic biologique de la grossesse a pris une importance de plus en plus grande. Après avoir utilisé différentes méthodes, depuis trois ans, nous n'employons plus que celle de Friedmann, rapide et plus simple que les autres, tout en offrant le maximum de garanties.

Au cours de ce travail, nous exposons ses différentes techniques en signalant les avantages et les inconvénients. Pour assurer toute sécurité au diagnostic, nous avons cru utile d'indiquer les conditions rigoureuses dans lesquelles il est nécessaire d'opérer et les raisons qui nous ont fait choisir tel détail opératoire.

Après avoir étudié minutieusement la réaction de Friedmann, la technique de différents auteurs et notre technique personnelle, nous avons montré les résultats qu'elle peut donner dans la pratique d'une façon constante, précoce, spécifique.

Les observations présentées à la fin de ce travail correspondent à de nombreux cas chirurgicaux et médicaux: lorsque les médecins ne se contentant pas d'une réponse positive ou négative viennent demander au praticien des commentaires, en exposant le cas clinique, celui-ci pourra trouver dans ce travail d'utiles renseignements.

Le Docteur Devraigne nous adressa à M. le Professeur Radais auprès duquel nous avons trouvé le plus bienveillant accueil. Il voulut bien nous guider et nous adressa à M. le Professeur Coutière qui avec une grande bonté, accepta le sujet de cette thèse.

Qu'il nous soit permis ici de remercier bien sincèrement et d'exprimer toute notre reconnaissance à M. le Professeur Radais, à M. le Professeur Coutière et à M. le Docteur Devraigne pour leur direction bienveillante et leur très grande bonté.

Nous ne voulons pas oublier tous ceux qui nous ont permis de mener à bien ce travail: M. le docteur Daunay, qui fut toujours pour nous un si précieux appui; M. Rondeau du Noyer, qui s'employa à aplanir devant nous toutes les difficultés; et tout particulièrement M. le docteur J. Ravina qui voulut bien s'intéresser à notre travail et nous prodigua ses conseils éclairés: nous lui adressons avec nos remerciements, l'expression de notre gratitude pour sa précieuse collaboration.

A tous ceux qui nous ont donné l'enseignement des sciences indispensables à l'exercice de la profession que nous avons choisie, nous adressons l'expression de notre gratitude et de notre respectueux dévouement .

INTRODUCTION

Le problème du diagnostic précoce de la grossesse est surtout à l'ordre du jour depuis 1927, date à laquelle Ascheim et Zondek ont publié leurs premiers travaux sur cette importante question; mais de tous temps, on a pu constater le souci de découvrir un test spécifique permettant d'affirmer le diagnostic au début de la gestation avant l'apparition des signes physiques maternels et fœtaux.

Les Egyptiens déjà avaient noté certaines particularités du sang et de l'urine.

Hippocrate avait remarqué des troubles de la coagulation du sang chez la femme enceinte sans y apporter toutefois une grande importance, l'absence de règles restant pour lui le seul élément de diagnostic au début.

A la fin du ^{xv}^e siècle, Savonarola, dans un ouvrage publié à Venise, en 1498, signale la formation d'une pellicule irisée caractéristique sur l'urine provenant de la femme enceinte.

Aux méthodes empiriques ont succédé peu à peu des méthodes précises dues au développement de la médecine scientifique.

La naissance de la biochimie permettant des recherches sur le métabolisme général, sur l'équilibre nutritif, sur l'élimination de certains corps chimiques ou leur rétention anormale dans le milieu sanguin; la naissance de l'immunologie, précédée par l'étude des ferments, l'orientation des recherches sur l'équilibre colloïdal, les humeurs, la

floculation, tout ceci n'avait pas encore fait découvrir le test spécifique cherché. Mais l'Endocrinologie, née des expériences de Brown-Sequard et sur laquelle Cushing écrivait encore en 1921 : « C'est une mer brumeuse où il est d'autant plus facile de se perdre que la plupart d'entre nous ont peu de connaissance de la navigation et ne possèdent qu'une vague idée de leur destination », a jeté par la suite une grande clarté sur le problème en favorisant la découverte et l'isolement de la folliculine et de la lutéine, l'étude des fonctions endocrines du lobe antérieur de l'hypophyse, du placenta.

Dans ce travail, nous avons l'intention de passer rapidement en revue les diverses méthodes, certaines déjà anciennes, qui ont été proposées pour le diagnostic de la grossesse. Parmi ces méthodes, certaines avaient une base théorique réelle, telle fut la méthode d'Abderhalden. Mais presque toutes ne furent que d'une utilité pratique des plus discutables.

Nous ferons une large place aux méthodes modernes basées sur la recherche des hormones, méthode de Ascheim et Zondek; Brouha, Hinglais, Simonnet et particulièrement à la réaction de Friedmann, A. Brouha.

Les nombreux résultats de divers auteurs ont montré la grande valeur de ces méthodes et notamment de celle de Friedmann. Celle-ci est employée à la maternité de l'hôpital Lariboisière depuis 1934; elle nous a servi de précieux élément de diagnostic dans les observations que nous citerons dans ce travail. En publiant les résultats qu'elle nous a donnés, nous espérons apporter une modeste contribution à l'étude d'une question si pleine d'intérêt.

Le diagnostic précoce de la grossesse n'a pas seulement un intérêt purement biologique. Une méthode simple, rapide, précise, rend de grands services en Chirurgie, en Obstétrique, en Médecine, sans omettre la Médecine légale.

De même que la réaction de Bordet-Wassermann a été

employée par les médecins experts dès son apparition pour diagnostiquer médico-légalement une syphilis, la réaction de Friedmann sera employée avec succès pour diagnostiquer au début une grossesse aussi bien dans les expertises de droit légal que de droit civil.

CHAPITRE I

MODIFICATIONS GENERALES DE L'ORGANISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La femme non gravide, normale, bien portante est un être en état d'équilibre biologique bien déterminé; mais brusquement, à la suite de l'implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine, l'équilibre entre les phénomènes d'assimilation et de désassimilation, l'équilibre dans les relations fonctionnelles complexes des glandes endocrines sont rompus. L'organisme maternel tout entier est modifié sous l'influence de la grossesse. « Chez la femme enceinte, il semble qu'il n'y ait pas une seule fibre ou une seule goutte de liquide qui n'éprouve quelque modification. » (Tarnier et Chantreuil.)

Ce sont des modifications de l'appareil digestif; des modifications de l'appareil circulatoire du côté du cœur, des vaisseaux, des glandes vasculaires sanguines, du sang.

Du côté du cœur on note une hypertrophie passagère, surtout marquée chez les albuminuriques et les éclamp-tiques.

La circulation générale présente une activité plus grande.

Dès les premiers temps de la gestation, la rate est plus volumineuse. Il en est de même du corps thyroïde. L'activité des capsules surrénales augmente.

Le volume du sang augmente pendant la grossesse, surtout dans les derniers mois. Le phénomène a été étudié chez des animaux. Bar et Daunay (1904) ont montré que la densité du sang diminuée à la fin de la grossesse se relève après l'accouchement. La proportion de plasma s'accroît pendant la grossesse.

Toujours, d'après les mêmes auteurs, l'alcalinité du sang se trouve diminuée à la fin de la grossesse : ses variations chez chaque femme sont superposables à celles du nombre des globules et de l'hémoglobine.

Bar et Daunay ont aussi montré que les variations globulaires et de l'hémoglobine sont en général inverses de celles du plasma. Pour d'autres auteurs, le nombre des globules reste le même, leur teneur en hémoglobine est diminuée.

Quant aux globules blancs, les auteurs s'accordent pour admettre que leur nombre s'accroît vers la fin de la grossesse surtout chez les primipares sans toutefois que la formule leucocytaire présente des changements notables, peut-être seulement une légère prédominance des polynucléaires neutrophiles.

Les temps de saignement et de coagulation sont modifiés.

Un phénomène intéressant a été étudié notamment par Benhamou et Nouchy. Ils ont montré que dès le deuxième ou troisième mois le chiffre des hématoblastes ou plaquettes sanguines de Bizzozero dépasse 400.000 et que ce chiffre est supérieur à 500.000 chez les deux tiers des femmes à terme.

Dans le cas de fibrome ou de kyste de l'ovaire, il y aurait au contraire baisse du nombre des plaquettes. On ne peut cependant tirer de ces faits un élément de diagnostic, d'autres auteurs Brookesa, Bland, First, Goldstein ont trouvé sur 250 femmes des chiffres normaux dans 77 % des cas.

La sédimentation globulaire, décrite déjà par Hippocrate, a aussi été étudiée par de nombreux chercheurs. Cette sédimentation des hématies dues à des phénomènes très complexes où interviennent des facteurs d'ordre physico-chimique, d'ordre physique et d'ordre chimique, bien qu'elle présente un caractère assez net d'accélération n'est pas constante, ni surtout spécifique, elle est en effet

augmentée au cours de la menstruation, des suppurations, de la fièvre, des shocks, des infections aiguës ou chroniques (syphilis, tuberculose), des tumeurs néoplasiques. La technique la plus employée pour sa détermination est celle de Westergreen.

La vitesse de sédimentation des hématies normalement de 3 à 8 mm. par heure pour la femme adulte peut s'élever à 13-15 mm. vers le deuxième mois, 20 mm. vers le troisième mois et enfin 50 mm. vers le huitième mois.

On a noté d'autres modifications de métabolismes : la quantité de fer diminue un peu, les substances phosphorées s'élèvent, l'augmentation de la teneur en graisses et cholestérine est bien connue. L'hypercholestérimie, bien que presque constante n'est cependant pas spécifique (Hermann et Neumann, Grigaut, Ecalle, Benda). Barsony a montré que le taux de la cholestérine au cours de la grossesse était de 1.30 à 1.50 dans les trois premiers mois, de 1.40 à 1.80 dans les deux mois suivants, de 1.50 à 2.30 entre le sixième et le neuvième mois.

La cholémie est due à l'abandon au niveau du placenta d'une certaine quantité de pigments biliaires contenus dans le sang du fœtus 3 fois plus riche en pigments que le sang maternel.

D'autres modifications d'ordre général interviennent encore, modifications de l'appareil respiratoire mécaniques et chimiques, de l'appareil urinaire, du système nerveux, du système cutané (masque de grossesse), du système osseux, enfin et surtout modifications de l'appareil génital. De ces dernières nous parlerons plus loin avant de commencer l'étude des différentes hormones dans le fonctionnement et la régulation des phénomènes génitaux.

Il n'est pas exagéré de dire que l'œuf se comporte dans l'organisme maternel comme un élément étranger réalisant un véritable état d'agression permanente (Bar et Ecalle) et provoquant d'importantes modifications biologiques et des phénomènes de défense.

CHAPITRE II

METHODES BIOLOGIQUES DE DIAGNOSTIC DE LA GROSSESSE (Endocrinologie exceptée)

Dans ce chapitre nous allons exposer diverses méthodes, certaines déjà anciennes, qui ont présenté plus ou moins d'intérêt. Beaucoup discutées, elles ne gardent plus actuellement pour la plupart qu'un intérêt historique.

I. Réaction de Dienst. Réaction de Manoïloff, la première utilisant l'urine, la seconde le sérum sanguin.

II. La glycosurie phlorizinique. Méthode de Bercovitz. Méthode de Lorrincz.

III. Méthodes de dialyse d'Abderhalden, d'interférométrie, méthodes de recherches d'anticorps sériques.

IV. Méthodes fondées sur les modifications de la résistance aux chocs anaphylactiques, de l'allergie, du pouvoir activant du venin de Cobra, du pouvoir antitryptique du sérum.

V. Réaction de L. Binet, J. Verne, Mlle Luxembourg.

I. — Réaction de Dienst.

Elle est basée sur l'action de l'urine sur la ninhydrine. A 1/10^e cc. d'urine du matin, on ajoute 0 mm. 2 de ninhydrine; on porte à l'ébullition pendant 25 à 30 secondes.

Dans le cas d'une réaction positive, le mélange prend une teinte lilas clair fonçant rapidement. Cette réaction a fait l'objet d'un travail de la part de Mlle Derankowa qui a montré, en étudiant 111 cas de grossesse, qu'elle n'était guère spécifique; les résultats sont médiocres au début de la grossesse et ne deviennent habituellement positifs que dans les six derniers mois : 93,7 % de réponses exactes à cette période, 50% d'erreurs chez des femmes non gravides.

Réaction de Manoïloff :

Manoïloff en 1930 au moyen de 2 réactifs :

1° 1 solution aqueuse de diurétine (sodiosalicylate de théobromine) à 2 % (la diurétine doit être complètement dissoute);

2° 1 solution alcoolique à 0,2 % de bleu de Nil, a cherché à définir l'état de grossesse d'après les propriétés du sérum sanguin.

A 5 gouttes de sérum frais, non chauffé, parfaitement limpide et sans traces d'hémolyse, on ajoute 1 cc de la solution de diurétine; on mélange, puis on ajoute une goutte de la solution de bleu de Nil. On agite de nouveau soigneusement le tube.

Le résultat de la réaction peut être lu de quelques minutes à plusieurs heures après.

La réaction positive se traduit par un virage au jaune, la réaction négative par une teinte bleue ou légèrement mauve.

Manoïloff en étudiant 2.696 sérums a obtenu 94 % de résultats positifs. Les erreurs se produisent chez les femmes atteintes de myome, de salpingite ou de cancer. La réaction est positive également chez les hommes atteints de néoplasme, ce qui tendrait à prouver, si ces observations étaient confirmées par d'autres auteurs, que cette réaction serait l'indice d'un développement tissulaire et non

une réaction spécifique de grossesse. Cette réaction, due d'après Manoïloff à une sensibilité du bleu de Nil en milieu plus ou moins alcalin, a été étudiée par Goldschmidt et Furstner qui sur 1.000 examens ont observé 31,5 % de réponses erronées.

II. — Glycosurie phlorizinique.

La phlorizine, glucoside d'origine végétale, provoque, par injection intramusculaire chez l'individu normal, une glycosurie passagère, accompagnée d'une légère albuminurie.

Kammitzer et Joseph, en 1920, ont montré que chez la femme enceinte, le diabète phlorizinique apparaît beaucoup plus rapidement.

Cette anomalie dans la courbe générale de la réaction à la phlorizine ne permet cependant pas d'affirmer avec certitude la grossesse (Rouvier-Zampa).

Méthode de Bercovitz :

Elle a été étudiée par Pouliot qui la trouve simple et rapide.

Le procédé consiste à instiller dans le cul-de-sac conjonctival de l'un des yeux de la femme examinée une ou deux gouttes de son sang préalablement citraté, l'autre œil servant de témoin.

La réaction lorsqu'elle est positive apparaît entre deux et cinq minutes après, elle se traduit par une activité marquée de la pupille.

On a eu soin au préalable de constater si chez la femme soumise à l'expérience, il n'existe pas d'inégalité pupillaire, si les cils ne sont pas colorés au rimmel ou par un fard quelconque. D'après Pouliot, une réaction positive nette donnerait une certitude quasi-absolue de gravidité.

Bercovitz a signalé que la substance active du sérum disparaît *in vitro* en deux heures environ et parfois plus rapidement encore.

Méthode de Lorrincz :

Cette méthode nécessite un examen manuel de la femme et a été proposée par Lorrincz à la suite de ses travaux sur les réactions de l'utérus gravide à l'injection d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

L'injection intraveineuse de 1 unité 1/2 d'hormone de lobe postérieur d'hypophyse provoque chez la femme gravide seulement une contraction qui durcit l'utérus. Cette contraction commence une demi-minute environ après l'injection et se prolonge pendant 4 à 5 minutes. Elle est indolore et sans inconvénient ni pour la mère, ni pour le fœtus.

Cette méthode paraît précieuse puisqu'elle permet, par l'obtention de cette contraction utérine survenant à peu près instantanément après l'injection, de délimiter nettement les contours de la matrice gravide et de distinguer le globe utérin des masses tumorales périphériques.

A la suite de Lorrincz, Reeb et Kustner expérimentant la méthode ont rapporté des résultats encourageants. Cette méthode peut, selon ces auteurs, être amenée à rendre de très réels services dans des diagnostics d'urgence.

III. — Méthode d'Abderhalden:

A la fin du chapitre précédent, après avoir montré combien l'organisme maternel était profondément modifié, nous avons parlé de phénomènes de défense.

Dans les humeurs de la femme enceinte apparaissent des anticorps, des ferments que divers auteurs ont cherché à mettre en évidence. Parmi ces méthodes, celle d'Abderhalden domine nettement.

Abderhalden en étudiant le vaste problème de l'assimilation des aliments au point de vue chimique et physiologique, a montré que, par un double mécanisme d'analyse et de synthèse, une substance quelconque, graisses, sucres, albumines surtout, peut être dépouillée des caractères propres à l'espèce dont elle est issue et servir à l'édification de substances nouvelles, adaptées dans leur structure même à la chimie spéciale de l'être. Ce rôle est dévolu au tube digestif et tout particulièrement à la cellule intestinale qui marque la limite véritable entre le milieu extérieur et le milieu intérieur.

Si une substance étrangère passe directement dans le milieu intérieur en contournant la barrière digestive, le sang chez un individu normal ne possédant par lui-même aucun pouvoir digestif acquiert peu à peu le pouvoir d'agir sur elle. Il se produit une véritable adaptation sanguine, véritable phénomène de défense. Abderhalden a donné le nom de ferments de défense aux diastases qui sont les agents actifs de ce phénomène.

Ces diastases ont un caractère de spécificité; elles agissent électivement sur les substances qui ont déterminé leur apparition. Remarquons même que pour les albumines il faut faire une distinction entre l'albumine de rein, l'albumine de foie, de muscle ou de placenta. Il n'existe donc pas seulement une spécificité de groupe mais aussi une spécificité d'organe.

Abderhalden dès 1910 avait été amené à considérer le problème de la grossesse. Au cours de celle-ci, il se produit une résorption lente des villosités placentaires; l'organisme de la femme enceinte réagit contre cette albumine placentaire comme vis-à-vis d'une albumine hétérogène, c'est-à-dire en produisant un ferment protéolytique, démolissant la molécule albuminoïde à la manière de la protéase pancréatique (peptones, acides aminés) spécifique de l'albumine placentaire.

Pour mettre en évidence la présence de ces ferments, deux méthodes ont été proposées, une méthode optique

utilisant la déviation du plan de polarisation et une méthode de dialyse, celle-ci consistant à caractériser après dialyse les acides aminés provenant de la dégradation de la matière albuminoïde.

Voici brièvement résumée la technique de la réaction d'Abderhalden.

Dans un cône dialyseur, immergé dans de l'eau pure, on met en présence un fragment d'albumine placentaire (prélevé sur un placenta très minutieusement lavé et rigoureusement exsangue) et le sérum à étudier. Après un laps de temps déterminé à l'étuve à 37°, s'il existe dans le sérum la diastase antiplacentaire, l'albumine est transformée en peptones et acides aminés. Ceux-ci dialysables peuvent être décelés dans l'eau pure par une réaction de coloration (coloration violet pourpre à la ninhydrine).

Des recherches très poussées ont été effectuées à la clinique Tarnier, par le Professeur Bar, Daunay et Ecalte, ces deux derniers ayant étudié la technique très délicate de cette réaction dans le laboratoire d'Abderhalden lui-même.

Dans sa thèse, Ecalte a exposé les résultats obtenus.

Dans un premier groupe d'expériences portant sur des femmes enceintes normales, la réaction fut toujours positive, plus ou moins fortement, mais toujours nettement.

Dans un deuxième groupe d'expériences portant sur des femmes non enceintes, normales ou malades, il y a eu un tiers de résultats erronés. Cette méthode tend à donner des résultats trop fréquemment positifs.

Ecalte a montré que l'apparition du ferment de défense antiplacentaire est précoce; dès le deuxième mois sa présence va s'affirmer pendant toute la durée de la grossesse; puis il disparaît dans un délai de 8 à 30 jours après l'accouchement.

Il a étudié minutieusement toutes les causes d'erreurs dues, soit à des imperfections techniques (perméabilité irrégulière et inégale des dialyseurs, emploi de sérums

contenant des traces d'hémoglobine) soit à la présence dans le sérum de certaines maladies « de ferments protéolytiques ne présentant pas une spécificité absolue et susceptibles d'attaquer, en dehors de l'albumine étrangère qui a déterminé leur formation, d'autres albumines comme l'albumine placentaire ».

Une réaction négative a toute valeur; il n'en est pas de même d'une réaction positive.

Tous ces faits ont été repris et étudiés par divers auteurs de toutes nationalités.

Diverses modifications ont été proposées dans la technique mais comme la spécificité des ferments de défense que l'on avait cru d'abord être absolue ne l'est pas rigoureusement, la réaction d'Abderhalden comporte des restrictions importantes au point de vue valeur diagnostique.

Interférométrie :

Le professeur Hirsch d'Oberursel a appliqué la méthode interférométrique à la recherche des ferments de défense. La méthode a été introduite en France par Durupt et Lagarde, mais elle est peu répandue.

Recherches d'anticorps sériques :

Elle a été effectuée par application du principe de Bordet-Gengou au diagnostic de la grossesse.

La recherche de déviation du complément a été d'abord effectuée par le Professeur Bar, en 1907, puis par Chirié et Beauvy (1908), Franke (1909), Fieux et Mauriac (1910).

La question fut reprise par le Professeur Bar, Daunay et Ecalte qui montrèrent que cette méthode est trop peu fidèle pour être utilisée comme moyen de diagnostic.

IV. Au cours de la gestation, on assiste fréquemment à la disparition de *l'allergie*, allergie tuberculinique par

exemple (Nobecourt et Paraf, Debré) mais ces manifestations d'allergie ne sont pas assez constantes.

Il en est de même des *intradermoréactions*. Il serait étonnant d'après le fait précédemment énoncé de pouvoir déterminer une sensibilisation spéciale de la femme enceinte à l'égard de certaines protéines spécifiques. Pourtant Bronfenbrenner, Freeland et Schlesinger ont cherché à mettre au point une épreuve sérique cutanée.

Les réactions cutanées d'hypersensibilité anaphylactique ont été étudiées par Ch. Gernez dans sa thèse « Inoculation cutanée et défense de l'organisme », Lille 1924.

L'augmentation du *pouvoir antitryptique du sérum*, la *réaction d'activation du venin de cobra* étudiée par Calmette, n'ont pas de caractère de spécificité, car au cours de la tuberculose, des fibromes, kystes de l'ovaire, goîtres, cancers, on peut les observer également.

V. — Réaction de L. Binet, J. Verne, Mlle Luxembourg sur les mélanocytes des écailles de poisson (1934).

Elle est basée sur l'action de l'urine de femme enceinte sur les mélanocytes de l'écaille du Cyprin (*Carassius vulgaris*, Nilss).

L. Binet, J. Verne, Mlle Luxembourg s'inspirant des travaux consacrés aux mouvements des mélanocytes dans l'écaille du poisson ainsi que des recherches démontrant le pouvoir dilatateur que possèdent les extraits hypophysaires vis-à-vis des mélanocytes, ont établi une méthode de diagnostic dont voici la technique.

a) *Préparation de l'extrait d'urine* : L'urine (200 à 300 cc.) fraîchement recueillie est traitée par de l'acétone à parties égales; après 24 heures de repos, décantation et centrifugation; le précipité est lavé à l'acétone diluée de moitié avec de l'eau distillée; nouvelle centrifugation; dissolution du dépôt dans l'alcool à 70°, filtration et évaporation dans le vide. Le résidu est repris par du sérum physiologique dilué de moitié avec de l'eau.

b) *Test biologique* : On utilise les écailles du Cyprin; le Poisson a été placé sur fond blanc pendant les heures qui ont précédé de façon à avoir des mélanocytes contractés. Les écailles isolées sont mises dans un verre de montre contenant l'extrait dissous. Elles seront examinées au microscope.

La réaction est dite positive quand les mélanocytes se dilatent dans un délai de 2 à 3 minutes. On assiste alors à un étalement de l'élément pigmentaire dont la surface devient considérable, atteignant jusqu'à dix fois sa valeur primitive.

La réaction est dite négative quand l'étalement ne survient pas, ou ne se produit qu'après 15 à 20 minutes.

D'après les premiers résultats publiés, la réaction serait toujours positive chez la femme enceinte (de 6 semaines au terme). Elle serait négative en dehors de la grossesse sauf parfois quand l'urine est recueillie immédiatement avant les règles.

En résumé, pour ces auteurs, il est possible d'extraire de l'urine de femme enceinte un principe qui provoque, *in vitro*, la dilatation des mélanocytes de l'écaille de Poisson.

A l'heure actuelle, sauf peut-être ceux de Lorrincz et de Bercovitz, qui ne manquent pas d'originalité, il n'est guère possible d'utiliser les tests dont nous venons de parler pour un diagnostic de grossesse auquel on demande spécificité, précocité, ainsi qu'une certaine facilité de mise en pratique.

CHAPITRE III

ETUDE DES HORMONES GENITALES

Les méthodes de recherches modernes sont dominées par les grands travaux d'Ascheim et Zondek qui ont amené la découverte d'hormones spécifiques.

Ces hormones pendant la grossesse sont faciles à mettre en évidence par des méthodes biologiques.

Tout ceci est né d'une étude approfondie de la physiologie sexuelle féminine.

L'ère d'activité des organes génitaux chez la femme depuis la puberté jusqu'à la ménopause est marquée par des phénomènes périodiques, à allure cyclique se traduisant chaque fois par l'apparition du flux menstruel; ces phénomènes entraînent au niveau de l'appareil génital un ensemble de modifications constituant le cycle œstral. Celui-ci est normalement de 28 jours chez la femme.

Etudions le cycle œstral d'abord au niveau de l'ovaire, ensuite du côté de l'utérus.

Dans les tout premiers jours du cycle œstral, un follicule de De Graff parmi les nombreux contenus dans la zone centrale du stroma formant l'ovaire, commence à mûrir. Par son augmentation de volume, il fait bientôt saillie à la surface de l'ovaire. Il renferme une grosse cellule très importante, l'ovule. A son complet développement entre le treizième et le quinzième jour du cycle œstral, la paroi externe se déchire et ainsi par déhiscence du follicule, l'ovule se trouve libéré ainsi que le contenu liquide folliculaire. Dans le follicule éclaté, par suite de modifications cellulaires, qui se produisent, il y a for-

mation temporaire d'une glande endocrine, le corps jaune dont l'avenir dépend de celui de l'ovule. S'il y a fécondation de l'ovule, il deviendra le vrai corps jaune de la grossesse qui persiste pendant toute la durée de celle-ci; dans ce cas il n'entre en régression qu'à la fin de la grossesse; par atrophie, il ne laisse bientôt plus qu'une grosse cicatrice. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune s'atrophie peu après sa formation en laissant une cicatrice beaucoup moins marquée tandis qu'un nouveau follicule va se développer.

Du côté de l'utérus, après la fin des règles, tandis que se produit la maturation du follicule de De Graff, la muqueuse utérine s'épaissit lentement, elle subit une hypertrophie congestive devenant seulement notable après la rupture du follicule. Elle atteint son développement complet 4 ou 5 jours seulement avant la fin du cycle œstral. C'est le stade prémenstruel correspondant à la maturité du corps jaune.

La muqueuse utérine s'est développée dans le but de préparer la nidation de l'œuf dans le cas de l'ovule fécondé. Dans ce cas seulement elle continue à proliférer en donnant naissance aux caduques et au placenta. Si l'ovule n'a pas été fécondé, la muqueuse utérine se détache dans sa partie superficielle produisant une hémorragie, c'est le flux menstruel entraînant débris de muqueuse utérine et ovule non fécondé.

C'est l'ovaire qui tient sous sa dépendance l'ensemble des phénomènes utérins et vaginaux du cycle œstral. Deux hormones, la *folliculine* et la *lutéine* produites au niveau même de l'ovaire jouent un grand rôle au cours du cycle, la première durant la phase de maturation du follicule de De Graff (phase folliculaire), la seconde durant la phase lutéinique où pendant la formation du corps jaune, elle agit sur l'utérus en produisant la prolifération de l'endomètre en vue d'assurer la nidation de l'œuf s'il y a lieu.

La folliculine et la lutéine sont elles-mêmes sous la dépendance d'une hormone à fonction sexuelle issue du lobe

antérieur de l'hypophyse. A cette dernière hormone est donc dévolu le rôle d'un excitant primordial du développement et de la vie de l'ovaire.

Pour Ascheim et Zondek, le lobe antérieur de l'hypophyse sécréterait non pas une hormone mais un groupe de deux hormones: l'une, le *Prolan A*, hormone de maturation folliculaire, provoquant la maturation folliculaire et la sécrétion de folliculine, l'autre, le *Prolan B*, hormone de lutéinisation, provoquant la lutéinisation et la sécrétion de progestine.

Brindeau, H. et M. Hinglais, ont pu mettre en évidence une troisième hormone dans le prolan, l'hormone de pré-lutéinisation qui prépare le follicule à la lutéinisation en le sensibilisant à l'action du prolan B.

Etude biologique des hormones génitales (1)

Folliculine :

C'est la mieux connue des hormones génitales.

Découverte en 1923 par Allen et Doisy, sous le nom d'œstrine, elle a été étudiée par Courrier en France, qui lui donna le nom de folliculine, car elle est issue des follicules de De Graff. On en trouve aussi dans le sang, en grande quantité dans le placenta.

La folliculine donne par chauffage avec l'acide sulfurique concentré une solution orange à fluorescence verte, ressemblant par là aux stérols et aux acides biliaires (réaction de Kober). Cette réaction a été particulièrement étudiée et mise au point par Cohen et Marrian (*Biochemical Journal*, 28-1603-1904).

(1) M. DELABY, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie, vient de faire une brillante conférence sur ce sujet: « Les Hormones sexuelles — leurs relations avec le cholestérol ».

C.R. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, avril 1937, Tome XLIV, N° 4.

La folliculine a un rôle essentiel et très spécifique dans la physiologie génitale des animaux femelles. Elle provoque au niveau des organes internes et externes la série des phénomènes qui caractérisent la période de rut (œstrus).

Injectée à des femelles impubères (rats, souris), la folliculine fait apparaître au bout de 26 à 48 heures des phénomènes de puberté : ouverture du vagin, écoulement d'une sécrétion chargée de cellules kératinisées, sans noyau colorable, caractéristiques de l'état de rut. Dans cette sécrétion, on note l'absence de leucocytes plus ou moins dégénérés, ceux-ci caractéristiques de l'anœstrus.

L'utérus augmente de volume *tandis que les ovaires ne sont pas modifiés*.

L'injection de folliculine chez des femelles castrées à la puberté fait réapparaître l'œstrus avec période de rut, prolifération et kératinisation de la muqueuse vaginale, développement de l'utérus atrophié par la castration.

L'injection de folliculine à la femelle gravide a une action abortive antagoniste en cela de la lutéine; l'injection aux mâles reste sans action sur leurs organes génitaux internes.

Au cours des cycles œstraux, chez la femme, la folliculine apparaît dans les humeurs, puis disparaît de façon régulièrement périodique. Chez la femme normalement réglée, elle apparaît dans le sang vers le sixième jour après la fin des règles. Au début de l'écoulement menstruel le taux est à son maximum puis, brusquement, il retombe à 0 dans les 24 heures qui suivent. Dans les urines, il existe un cycle un peu plus complexe, le taux s'élève un peu plus rapidement et atteint son maximum vers le moment de l'intermenstruum pour s'abaisser, puis s'annuler, après le début des règles.

Donc dans l'urine et le sang de femmes normales en dehors de la grossesse, la folliculine existe. Pendant la grossesse, Ascheim et Zondek spécifient que la présence

de l'hormone est discutable pendant les deux premiers mois; elle ne dépasse pas en tout cas les quantités qui peuvent se trouver dans les urines de la femme non enceinte. Ce n'est qu'à partir du cinquième mois jusqu'à la fin de la gestation qu'elle augmente progressivement pour disparaître après l'accouchement.

Dans certains cas d'aménorrhée, la richesse de l'urine en hormone au lieu de s'abaisser s'accroît (aménorrhée hyperhormonale).

Pour toutes ces raisons, la recherche de la folliculine ne pourra jamais être faite dans un but de diagnostic précoce de la grossesse.

Lutéine :

Découverte par Corner et Allen en 1929, elle est l'hormone du corps jaune. Elle a pour rôle la transformation de l'endomètre en vue de la gestation. Elle assure la nutrition et la nidation de l'œuf. Elle a une action antagoniste de celle de la folliculine : alors que celle-ci favorise l'apparition du rut, l'hormone du corps jaune, injectée à un animal pubère dont les cycles ont été suivis et enregistrés régulièrement, allonge la période de repos qui précède le rut.

Brouha a remarqué chez le cobaye, en fin de rut, un relâchement très marqué de la symphyse pubienne produit par la lutéine.

L'hormone du corps jaune existe dans l'urine de femme enceinte, sa quantité augmentant progressivement jusqu'au cinquième mois pour diminuer jusqu'à la fin de la grossesse.

Elle n'existe pas en dehors de la gestation sauf dans des cas très rares de tumeurs hypophysaires ou placentaires.

La lutéine ne peut servir à une méthode de diagnostic de grossesse malgré la remarque de Brouha.

Hormones antehypophysaires :

L'hypophyse est une petite glande située à la face inférieure du cerveau. Son poids n'atteint pas un demi-gramme; elle est formée de deux lobes, l'un antérieur reniforme, l'autre postérieur, placé dans la concavité du premier.

A l'insuffisance de l'hypophyse sont rattachés les symptômes de l'acromégalie. Dans ce chapitre ce ne sont pas les hormones de croissance qui nous intéressent particulièrement, mais les hormones génitales découvertes en 1927 par Ascheim et Zondek en Allemagne. D'importants travaux ont été faits presque en même temps par Smith et Engle en Amérique.

Ascheim et Zondek ont démontré l'étroite dépendance sous laquelle sont l'ovaire et l'hypophyse l'un par rapport à l'autre dans la régulation du cycle œstral.

Par ablation du lobe antérieur de l'hypophyse chez un animal normal pubère, on observe l'arrêt complet des cycles sexuels et des manifestations de la vie génitale : pas de rut, pas de maturation folliculaire. Bien que présents, les ovaires sont fonctionnellement supprimés; l'utérus et le vagin s'atrophient comme si réellement les ovaires avaient été enlevés. Dans ce cas l'injection de folliculine n'entraîne aucune modification de l'ovaire. On peut faire réapparaître chez l'animal hypophysectomisé les différentes phases du fonctionnement ovarien par implantations successives de lobe antérieur de l'hypophyse.

Chez l'animal castré hypophysectomisé, on observe naturellement l'arrêt des cycles, l'atrophie utérine; mais là les implantations hypophysaires restent sans effet alors que l'injection de folliculine chez l'animal normal castré amène des modifications utéro-vaginales.

L'hypophyse exerce donc une action sur le tractus génital femelle par l'intermédiaire de l'ovaire, en assurant la maturation des follicules, la production de corps jaunes, la sécrétion des hormones ovariennes.

Cette action s'exerce par la sécrétion d'une hormone ou d'un groupe d'hormones qui n'existent ni chez l'animal impubère ni chez l'animal ménopausé. Au point de vue de l'unité ou de la pluralité des hormones, les auteurs sont loin d'être d'accord.

Engle et Evans, ayant cherché à remplacer les implantations de glande fraîche par des extraits hypophysaires, les résultats obtenus furent différents suivant l'emploi d'un extrait alcalin ou acide.

Avec l'extrait acide, on assiste à une maturation folliculaire très poussée avec tendance faible à la formation de corps jaunes; avec l'extrait alcalin, on assiste à une lutéinisation massive des ovaires avec formation de corps jaunes atrésiques.

Ascheim et Zondek ayant distingué dans le « Prolan » le prolan A et le prolan B ont établi les trois sortes de réaction qui se produisent dans les modifications ovariennes.

R I maturation de nombreux follicules;

R II formation de follicules hémorragiques;

R III formation de corps jaunes atrésiques.

Le prolan A produisant R I, le prolan B, R II et R III.

Prolan A:

Cette hormone a été extraite par Zondek des urines de femmes ovariectomisées ou atteintes de cancer génital. Remarquons que chez les hommes atteints de cancers génitaux, on retrouve également le prolan A.

L'urine injectée à une souris impubère produit l'œstrus, la R I, jamais ni R II et R III.

Elle apparaît en très petite quantité par rapport au prolan B dans le sang et les urines de la femme enceinte dès les premiers jours de la grossesse sans qu'on puisse lui accorder un caractère de spécificité.

Prolan B:

Il n'a jamais été retrouvé chez les femmes castrées ou atteintes de cancers génitaux.

Il n'existe pratiquement pas en dehors de la grossesse. Chez les femmes enceintes on retrouve le prolan B dès le huitième jour de la grossesse.

Le prolan B injecté à la souris impubère ne détermine pas l'œstrus, détermine R II et R III: la réaction ovarienne spécifiquement caractéristique.

L'urine de femme gravide contient toujours les deux prolans de Ascheim et Zondek avec une proportion très forte de prolan B.

De tous ces faits, il résulte qu'en dehors de la grossesse, il n'existe dans les humeurs que des traces d'hormones sexuelles spécifiques pour assurer le jeu normal des phénomènes sexuels périodiques. Ces traces, la plupart du temps, ne peuvent être décelées par des moyens biologiques. Dans l'état de grossesse, les hormones existent en quantité importante, largement suffisante pour y être décelées. Notons qu'à partir du cinquième mois la sécrétion prolanique diminue pour disparaître tout à fait quelques jours après l'accouchement.

Par quels phénomènes cette sécrétion d'hormones s'est-elle trouvée ainsi brusquement augmentée au début de la grossesse ?

On sait qu'au début de celle-ci le lobe antérieur d'hypophyse subit une hypertrophie considérable, présente des modifications histologiques: cellules de grossesse. Lehmann, Brouha, Simonnet ont montré que la transformation hypophysaire est de cause ovarienne.

La sécrétion des hormones du lobe antérieur d'hypophyse est-elle sous la dépendance d'une hormone placentaire déclenchant une hypersécrétion hypophysaire ?

Les hormones sont moins bien connues pendant la gros-

sesse qu'en dehors de la grossesse; cela tient à l'apparition du placenta qui va produire de nouvelles hormones et renforcer ou suppléer les glandes génitales permanentes : ovaire et hypophyse.

L'origine hypophysaire du principe actif de l'urine et du sang des femmes enceintes serait même contestée par certains auteurs (Aron et Klein).

Toutes ces questions sont âprement discutées par de nombreux auteurs; mais nous ne pouvons exposer dans ce travail les différentes hypothèses qu'ils ont émises.

Quoiqu'il en soit, pour Ascheim et Zondek, le problème du diagnostic biologique de la grossesse consiste en la caractérisation d'une hormone gonadotrope à laquelle sont dus les phénomènes de l'apparition précoce et l'évolution rapide de la puberté chez de jeunes souris. Ascheim et Zondek ont conféré à cette hormone un caractère de spécificité, de précocité sur la présence duquel ils ont basé une méthode de diagnostic.

CHAPITRE IV

METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

Tests endocriniens

- I. Réaction de Ascheim, Zondek;
- II. R. de Brouha, Hinglais, Simonnet;
- III. Réaction de Probstner et de Bourg;
- IV. Réaction de Friedmann, A. Brouha.

I. Réaction de Ascheim, Zondek (1928), sur la souris femelle impubère :

Elle est basée sur l'apparition précoce des phénomènes de puberté chez les souris femelles impubères sous l'action de l'urine ou du sérum sanguin provenant des femmes enceintes.

Technique : L'urine recueillie le matin à jeun aseptiquement est injectée à un lot de 5 souris femelles impubères.

Injectons sous-cutanées successives à la dose de :

0 cc. 5, 3 fois par jour pendant 2 jours ou 0 cc. 3, 3 fois par jour pendant 3 jours.

Dans le cas de sérum sanguin, on injecte les mêmes doses 10 fois 0 cc. 3 pur ou dilué au 1/2 (Hinglais).

On sacrifie les souris 96 heures après la première injection.

Au cours des injections, on a noté parfois, selon les cas,

l'ouverture du vagin et la présence dans la sécrétion vaginale d'un caséum de cellules kératinisées, caractéristiques de l'état de rut.

A l'autopsie des animaux, réaction négative si on constate l'aspect normal caractéristique des organes impubères: ovaires petits, trompes utérines filiformes; réaction positive si le volume de l'utérus est augmenté, les cornes utérines hypertrophiées. Mais le point capital de la réaction réside dans les modifications des ovaires. Ceux-ci sont légèrement augmentés de volume. Souvent à l'œil nu, on note l'apparition de follicules hémorragiques de la grosseur d'une tête d'épingle, petits grains de coloration rouge foncé décrits par Ascheim et Zondek sous le nom de « Blut Punkte ».

Souvent l'examen macroscopique des ovaires n'est pas suffisant : la réaction ovarienne constante n'est cependant pas égale chez tous les sujets. Pour ne pas répondre négativement à tort, il est nécessaire de faire un examen microscopique des coupes pratiquées dans l'ovaire et de déceler ainsi les phénomènes de lutéinisation, ceux-ci restant alors seuls caractéristiques de l'injection d'urine gravidique.

Ascheim et Zondek distinguent 3 degrés dans la réaction :

- a) Phénomènes de superovulation et phénomènes de rut, R I;
- b) Phénomènes de congestion et d'hémorragie, R II;
- c) Phénomènes de lutéinisation, R III.

L'ensemble des modifications obtenues chez la femelle est le résultat d'un double processus : d'abord stimulation ovarienne spécifique de l'hormone antehypophysaire; en outre un développement du reste du tractus génital, phénomène d'ordre secondaire, conséquence de l'hypersécrétion de folliculine résultant de cette stimulation ovarienne. Mais ce développement utéro-vaginal peut être produit directement par toute urine suffisamment riche en folli-

culine même en l'absence d'hormone antehypophysaire. (Menstruation, aménorrhée hyperhormonale).

Donc seules R II et R III sont spécifiques.

Résultats: Ascheim et Zondek ont obtenu dans 98 % des cas, des résultats concordants avec la clinique. L. Brouha, Hinglais, Simonnet ont constaté l'exactitude des faits annoncés par Ascheim et Zondek. Dans une série d'expériences portant sur 220 cas, ils ont eu 60 % de résultats exacts lisibles à l'œil nu; 40 % de résultats où un examen microscopique a été nécessaire.

En Allemagne, les auteurs se sont accordés pour trouver des pourcentages aussi intéressants.

Ammon examine les ovaires avec une loupe-lunette Busch de façon à éviter d'avoir recours au microscope.

Cette méthode constante et spécifique permet un diagnostic très précoce de la grossesse. (Positif 3 jours avant tout retard de règles dans un cas publié par Solms et Klopstock.)

Mais elle présente des difficultés d'ordre pratique, d'abord la nécessité d'avoir des souris rigoureusement impubères âgées de 3 semaines, pesant de 6 à 8 gr. et cela en nombre suffisant pour disposer de 5 souris par expérience.

Le résultat de la réaction ne peut être obtenu par simple examen macroscopique sans s'exposer à de graves erreurs; un examen microscopique est nécessaire dans 40 % des cas.

Enfin, il existe un autre inconvénient, la longueur de l'expérience, puisqu'elle demande 100 heures.

II. Réaction de L. Brouha, Hinglais, Simonnet (1929) sur la souris mâle.

Elle est basée sur l'apparition précoce ou l'évolution accélérée des phénomènes de puberté chez des souris mâles sous l'action de l'urine provenant de femmes enceintes.

L. Brouha, Hinglais, Simonnet, ont cherché par l'emploi d'un autre animal réactif à substituer à la méthode de Ascheim et Zondek une méthode plus pratique dans laquelle les inconvénients cités précédemment ne se retrouveraient pas.

L'hormone sexuelle du lobe antérieur de l'hypophyse exerce une action stimulante sur le tractus génital du souriceau mâle, ce qui a été démontré par des greffes répétées de fragments de glandes ou par des injections répétées d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse. L'urine de femme enceinte possède la même propriété.

Le tractus génital du souriceau mâle n'est pas influencé par la folliculine ou le prolan A agissant ensemble ou isolément.

La question de la puberté chez le souriceau mâle n'a plus la même importance, mais pour la facilité de la réaction, on emploie des souris de 4 semaines environ, ne pesant pas plus de 10 grammes, l'animal est donc sensiblement plus lourd et plus résistant que dans la méthode de Ascheim et Zondek.

Enfin, par l'emploi du souriceau mâle, un simple examen macroscopique suffit pour donner un résultat.

L'injection d'urine de femme enceinte au souriceau mâle provoque l'apparition de la puberté; les vésicules séminales à peine visibles chez l'impubère cachées derrière la vessie, pesant de 3 à 6 mmg., subissent une hypertrophie considérable, décuplent de poids. Le résultat est donc facile à constater à l'œil nu, surtout si l'on a eu soin parmi les animaux destinés à une expérience de réserver un de ceux-ci comme témoin.

L'hypertrophie des vésicules séminales peut être appréciée pondéralement et c'est là aussi un avantage.

Les testicules ne subissent pas de changement. Leur rôle est pourtant essentiel, puisque l'animal châtré ne réagit pas à l'injection et tout porte à croire que le développement des vésicules séminales se produit sous l'influence

d'un principe d'origine testiculaire sécrété lui-même sous l'influence de l'hormone de l'urine de femme enceinte.

Technique : L'urine recueillie le matin à jeun aseptiquement est injectée à un lot de 4 souriceaux, âgés de 4 semaines. Dans leurs premières publications les auteurs se basaient sur le poids qui devait être compris entre 8 et 15 gr. au début de l'expérience. Mais ils ont établi par la suite que c'est l'âge qu'il faut considérer tout d'abord et non le poids.

Injections quotidiennes sous-cutanées de 0 cc. 3 d'urine pendant 8 jours.

On sacrifie l'animal le dixième jour et on fait l'autopsie.

Autre technique proposée par Brouha, Hinglais, Simonnet.

2 souriceaux reçoivent 2 inj. de 0 cc. 3 pendant 4 jours; sacrifiés le cinquième jour.

2 souriceaux reçoivent 1 inj. quotidienne de 0 cc. 3 pendant 8 jours; sacrifiés le dixième jour (en vue d'un contrôle éventuel).

A l'autopsie, dans le cas d'une réaction négative, les vésicules séminales sont presque invisibles. Dans le cas d'une réaction positive, elles apparaissent très développées, turgescentes.

Pour traduire le résultat par un chiffre, on coupe les vésicules et on détermine leur poids sur une balance sensible au 1/10 de mmg.

« En règle simple, la limite d'âge des animaux étant respectée, le poids des vésicules en mmg. ne dépasse jamais le poids du corps en grammes dans la réaction négative.

« Dans la réaction positive au contraire, le poids des vésicules en milligrammes est toujours double ou triple du poids du souriceau en grammes dès le cinquième jour et quintuple ou décuple aux environs du dixième jour. » (H. et M. Hinglais.)

Résultats : Brouha, Hinglais, Simonnet au cours de leurs

expériences qui ont porté sur de nombreux animaux (plus de 1.200) ont trouvé 100 % de résultats exacts.

Le test est constant, précoce, spécifique.

Il garde malgré tout un gros inconvénient, la durée de l'expérience, 6 jours au moins; le plus souvent il est nécessaire d'attendre 10 jours.

Mais cette méthode de diagnostic biologique de la grossesse pratiquée sur le souriceau mâle reste la méthode de contrôle de toutes celles proposées dans le même but.

III. Réactions de Probstner et de Bourg sur les rats impubères (1931).

Elles sont basées sur l'apparition précoce des phénomènes de puberté chez les rats impubères sous l'action provenant de femme enceinte.

Probstner a modifié la réaction de Ascheim et Zondek en utilisant les rats femelles impubères âgés de moins de deux mois, animaux plus résistants que les souris.

Par une technique sensiblement la même il obtient 100 % de résultats exacts.

Bourg opère simultanément sur un mâle et une femelle impubères âgés de 28 à 40 jours. Cette méthode réunissant les avantages des réactions de Ascheim et Zondek, de Brouha, Hinglais, Simonnet et de Probstner a donné à Bourg de bons résultats dans une série d'expériences où il a suivi une technique à peu près semblable à celle des auteurs précités et où il a appliqué ce principe « qu'on ne doit considérer comme positives que les réactions concordantes, se manifestant tant chez la femelle que chez le mâle ».

Cette méthode semble avoir été peu utilisée par comparaison avec celles de Ascheim, Zondek et de L. Brouha, Hinglais, Simonnet.

IV. Réaction de Friedmann, A. Brouha, sur la lapine (1929-1931).

Le principe de cette réaction a été proposé par Friedmann.

Son application en France a été étudiée d'une façon très complète par A. Brouha.

Ces auteurs ont préconisé une méthode rapide et pratique par la substitution de la lapine pubère isolée du mâle à la souris femelle impubère. C'est une modification très heureuse de la technique de Ascheim et Zondek et nous montrerons au cours de l'étude de cette méthode combien elle a rendu de grands services.

A la suite de quels travaux la lapine a-t-elle été proposée comme animal réactif?

Plusieurs auteurs anglais et américains ont étudié la physiologie antehypophysaire et le mécanisme de l'ovulation chez la lapine.

Heape, Hammond, Marshall, ont observé que la lapine est une femelle à ovulation provoquée. Il n'y a pas de retour périodique du rut. Chez la femelle adulte l'ovaire contient bien des follicules mûrs prêts à ovuler. Mais la ponte ovulaire ne se produit normalement qu'à la suite d'un coït fécondant ou non. Dans ces conditions, on observe la rupture folliculaire et l'apparition de follicules hémorragiques et de corps jaunes.

Hammond et Marshall ont même montré que toute irritation vulvaire pouvait également produire l'ovulation, tel le coït avec un lapin dont les déférents sont liés, le frottement artificiel du vagin ou celui réalisé par les lapines entre elles au moment du rut. Ils concluaient que l'ovulation chez la lapine était le résultat d'un stimulus apporté à l'ovaire par ses nerfs.

Friedmann, en juin 1929, a étudié le rôle de l'innervation de l'ovaire de la lapine; après avoir montré qu'après le

coût, follicules et corps jaunes peuvent apparaître dans l'ovaire d'une lapine privée de trompes et d'utérus; que les follicules et corps jaunes peuvent également apparaître dans un ovaire transplanté sous la paroi abdominale de la lapine, cet auteur a conclu que l'ovulation chez la lapine est indépendante de l'innervation extrinsèque de l'ovaire.

Dans une deuxième série d'expériences, Friedmann a essayé en vain de reproduire le mécanisme hormonal en transplantant à la lapine des hypophyses de rat.

Parkes a constaté que l'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse provoquait l'ovulation chez la lapine; Friedmann essaya l'urine de femme enceinte où Ascheim et Zondek avaient décelé l'hormone antehypophysaire et il constata qu'elle provoquait chez la lapine l'ovulation, l'apparition de corps jaunes et d'hémorragies folliculaires dans les ovaires.

Friedmann a constaté aussi que l'ovulation se produisait dans le même temps qu'après copulation (10 heures environ).

Avec l'urine de femme non gravide il n'obtient aucun des phénomènes précités.

Au début Friedmann a pratiqué une injection intrapéritonéale, puis voulant éviter la réaction inflammatoire ovarienne qui peut être occasionnée par l'injection intrapéritonéale, il a été amené à injecter l'urine par voie intra-veineuse.

Par une série d'expériences, Friedmann a confirmé les résultats qu'il avait déjà obtenus et à sa suite de nombreux auteurs ont publié leurs résultats.

Reinhardt et Scott ont obtenu 49 résultats exacts sur 50 urines examinées.

Schneider rapporte 100 cas où le test a été utilisé. Il signale des résultats inexacts correspondant à des grossesses trop récentes.

A. Brouha publie une excellente statistique portant sur 110 cas. Elle utilise des lapines de 3 mois qui n'ont pas été

en contact avec le mâle, à défaut n'importe quelle lapine à condition de voir les ovaires au préalable, de façon à éliminer toute malformation ou absence congénitale de ceux-ci, la présence de follicules hémorragiques, l'existence de corps jaunes récents qui entraveraient la réaction. A. Brouha injecte à la lapine 2 cc. d'urine, davantage si la grossesse est récente et lit les résultats 24 heures après, et elle formule ainsi les avantages de l'utilisation de la lapine : on se procure facilement une lapine d'âge indifférent, un seul animal suffit, une seule injection est nécessaire, le résultat est très rapide.

Brindeau, H. et M. Hinglais, en 1931 ont publié 140 cas cliniques contrôlés qui consacrent définitivement la réaction de Friedmann.

De nombreux expérimentateurs, Thalès, Martin, Soares et Fabiano, Wilson et Corner, Magath et Randall, White et Severance, Bouc, Servantie, Reeb, Gernez, Levy-Solal, Jalley, ont utilisé la réaction de Friedmann à leur tour et en ont confirmé la valeur. En général, les auteurs ont signalé moins de 2 à 3 % d'erreurs.

Valeur de la réaction de Friedmann :

La réaction de Friedmann comme celles de Ascheim-Zondek et Brouha, Hinglais, Simonnet apporte au clinicien la réponse :

Il y a grossesse ou il n'y a pas grossesse. Dans le cas d'une réaction positive, la réaction n'indique pas seulement l'existence d'une grossesse normale en évolution, mais bien aussi la présence dans l'organisme de villosités choriales vivantes en contact avec la circulation maternelle : grossesse arrêtée dans certaines conditions (le placenta garde une certaine vitalité alors que le fœtus est mort); môle; chorio-épithéliome.

Dans le cas d'une réaction négative, la réaction est la même en l'absence de grossesse qu'en cas de grossesse

arrêtée dans son évolution (le placenta ayant perdu toute vitalité).

Le renseignement donné par la réaction positive ou négative déjà très précieux n'est donc pas toujours suffisant. Brindeau, H. et M. Hinglais, ont cherché à donner à la réaction de Friedmann une plus grande portée en utilisant la lapine non plus seulement pour la recherche de l'hormone antehypophysaire, mais encore pour le titrage de celle-ci.

Brindeau, H. et M. Hinglais ont montré que la teneur en hormone du sérum est variable et dépend directement de la vitalité des villosités choriales.

L'étude quantitative de l'hormone doit être faite en opérant sur le sérum sanguin, ceci afin d'éviter les causes d'erreurs dues aux variations de concentration des urines.

Déjà la souris mâle avait été employée dans un but quantitatif.

L'unité souris mâle correspond à la plus petite dose de prolan B qui injectée en 10 jours et en 10 fractions égales à un souriceau de 3 semaines, fait augmenter le poids des vésicules séminales jusqu'à 10 mmg.

En utilisant la lapine, H. et M. Hinglais, ont donné de *l'unité lapine* la définition suivante : c'est la plus faible dose d'hormone injectée en une seule fois par voie intraveineuse, capable de faire apparaître en 48 heures au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires chez une lapine de 2 kg. environ.

Pour H. et M. Hinglais, cette dose est une dose fixe.

Voici les limites correspondant à chaque cas :

De 0 à 150 U. L. : zone des causes d'erreurs dans lesquelles la lapine peut être influencée par des traces d'hormone ne relevant pas d'une grossesse.

De 150 à 750 U. L. : œuf mort.

De 750 à 1.000 U. L. : zone douteuse traduisant un état de faiblesse placentaire n'impliquant pas obligatoirement la mort de l'œuf.

De 1.000 à 4.500 U. L. : grossesse normale.

De 4.500 à 30.000 U. L. : zone traduisant une hyperactivité placentaire ne permettant pas de conclure obligatoirement à la dégénérescence molaire. Dans le cas de vomissements incoercibles de la femme enceinte, le taux de l'hormone est souvent compris dans cette zone.

De 30.000 U. L. à 300.000 U. L. : môle.

Rappelons que la môle hydatiforme est une dégénérescence kystique assez rare des villosités choriales de l'œuf. Elle se présente sous la forme d'un amas de petites vésicules réunies par des filaments très ténus et contenues dans une membrane.

Cette dégénérescence peut ne frapper qu'une partie du placenta.

La complication maligne de la môle est le chorio-épithéliome.

Aussi longtemps que la môle est vivante la réaction biologique reste positive.

Après l'expulsion de la môle, la réaction devient négative plus ou moins lentement entre 15 jours et 1 mois et demi.

Si, au cours des différents dosages pratiqués durant cette période, on s'aperçoit que le taux de l'hormone a tendance à se relever, on devra conclure à la tendance maligne de la môle.

Cette méthode permet de dépister le chorio-épithéliome bien avant que le taux d'hormone soit devenu très élevé, c'est-à-dire avant que cette formation cancéreuse ait atteint un degré de gravité suffisant pour que les métastases aient déjà pu se produire.

La méthode quantitative étudiée et mise au point par Brindeau, H. et M. Hinglais vient donc compléter fort utilement la méthode qualitative de Friedmann.

La technique de la réaction de Friedmann, inspirée des travaux de Friedmann et Brouha, Brindeau, H. et M. Hinglais, sera exposée dans le prochain chapitre. Nous nous sommes attachés à la préciser dans ses moindres détails.

Dans un autre chapitre, nous donnerons les résultats que nous avons obtenus au laboratoire de la Maternité d'abord par la réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet, puis simultanément par la réaction Brouha, Hinglais, Simonnet et celle de Friedmann; enfin dans la majorité des diagnostics par la méthode de Friedmann seule.

Puis nous citerons une série d'observations, en nous efforçant de les grouper de façon à bien montrer les services que peut rendre la réaction de Friedmann dans le diagnostic précoce de la grossesse.

CHAPITRE V

TECHNIQUE DE LA REACTION DE FRIEDMANN

Nous envisagerons successivement le choix de l'animal; le prélèvement de l'urine, l'examen histo-bactériologique de celle-ci et sa préparation, si besoin est, avant l'injection à l'animal choisi; enfin la pratique de la réaction elle-même.

Choix de l'animal :

On doit n'utiliser que des lapines adultes, c'est-à-dire des lapines de 3 mois environ, dont le poids est sensiblement compris entre 1.000 et 1.200 gr. Souvent elles sont peu résistantes et pour la commodité de la réaction nous préférons les lapines de 1.500 et 1.800 gr. Il n'y a pas de limite supérieure au poids de l'animal : Lévy-Solal, Jean Dalsace et J. Jalley signalent une très belle réaction avec une lapine de 3 kg. Le seul inconvénient de lapines trop âgées est la présence d'ovaires scléro-kystiques qui peuvent gêner la lecture si aisée de la réaction. Chez les lapines trop jeunes, les ovaires ne sont pas suffisamment développés et peuvent ne pas réagir aux hormones antehypophysaires.

Nous savons que chez la lapine, il n'y a pas d'ovulation spontanée, les follicules hémorragiques n'apparaissent que par suite de la copulation.

Certaines précautions doivent donc être prises pour qu'il n'y ait pas trace de follicules hémorragiques sur les ovaires et ainsi on peut employer des lapines pubères d'âge indifférent.

Les lapines doivent être au repos sexuel depuis trois semaines au moins; les follicules hémorragiques disparaissent en effet en 3 ou 4 semaines après le coït même infécond ne laissant plus qu'un corps jaune à leur place.

On peut donc utiliser des lapines pubères à condition : 1) qu'elles aient été isolées du mâle pendant un mois avant leur utilisation (rappelons que la lapine porte 30 jours); 2) elles doivent être isolées entre elles car Friedmann a signalé qu'en laissant les femelles ensemble, elles peuvent en se frottant mutuellement introduire une cause d'erreur dans la réaction.

Nous avons toujours utilisé dans nos différentes réactions des lapines de 1.500 à 1.800 gr. isolées du mâle et isolées entre elles depuis un mois. Comme nous ne disposions pas de place pour un important élevage, les lapines nous ont été livrées dans ces conditions mêmes. Mais si l'on ne peut avoir confiance dans l'éleveur, il est nécessaire de pratiquer une laparatomie exploratrice.

Cette opération a été pratiquée par de nombreux auteurs.

A. Brouha, avec d'autres auteurs, a préconisé la laparotomie médiane exploratrice.

Gernez pratique cette opération de la manière suivante :

Il utilise l'anesthésie locale à la *Scurocaïne* à 0,5 % qui permet de procéder facilement à l'intervention (10 cc. en général de la solution suffisent pour obtenir une bonne anesthésie). Il pratique une incision médiane sur la peau du ventre préalablement rasée et iodée. En refoulant la masse intestinale alternativement à droite et à gauche, à l'aide d'une compresse, on peut explorer les cornes utérines et les ovaires. Puis la paroi abdominale est refermée au catgut fin, en deux plans : surjet péritoine-muscles et surjet cutané.

Gernez, grâce à cette technique permettant l'exploration minutieuse des deux ovaires, a eu de très bons résultats.

En anesthésie locale, on a préconisé :

le *Numal* en injection intraveineuse, en général 1 cc. Dose minima, 0 cc. 8; maxima, 1 cc. 4.

le *Somnifène*, 1/2 cc. donne un assoupissement de 2 h. Il faut adjoindre un peu d'éther.

Pour éviter tout risque d'infection après la laparotomie médiane on peut recouvrir l'incision suturée de celloïdine.

Lévy-Solal, Jean Dalsace et J. Jalley jugent que la laparotomie médiane est une opération traumatisante, non sans risques pour l'animal. Ils pratiquent une simple incision latérale gauche qui permet d'extérioriser l'ovaire avec son pédicule. A droite on peut être gêné par un cæcum volumineux. Ils font cette laparotomie sur l'animal à jeun depuis la veille au soir, sous anesthésie générale à l'éther, le chloroforme produisant des syncopes.

Voici la technique de ces auteurs : la lapine est allongée sur le côté droit de la planche à contention, attachée par les pattes de devant et de derrière, parfaitement immobilisée. Par interposition entre la planche et l'abdomen, on fait saillir le flanc gauche. On prend comme repaire la crête iliaque gauche que l'on palpe facilement sous la peau. L'incision se fera à deux travers de doigt en avant et au-dessous de la crête iliaque gauche; horizontalement sur 4 cm. de long après avoir épilé et badigeonné de teinture d'iode la région qui devra être incisée, à travers un petit champ fendu, on pratique l'incision au bistouri jusqu'au feuillet péritonéal compris. En écartant les lèvres de l'incision avec des pinces, les anses intestinales apparaissent. Pour extérioriser l'ovaire avec son pédicule, on insinue l'extrémité de l'index par cette ouverture en le dirigeant vers le dos de l'animal, entre la paroi musculaire et les anses grêles. On ramène facilement l'ovaire et son pédicule très mobiles qui se prolongent en arrière par la trompe et la corne utérine correspondante. Après examen de l'ovaire, on ferme en suturant les muscles avec deux catguts, la peau également. L'emploi de catgut offre l'avantage de se résorber alors que l'emploi de crins obligerait à les enlever ultérieurement. Cette laparotomie permet de

juger de l'intégrité des ovaires et aussi de constater la présence de ceux-ci puisque dans un cas leur absence congénitale a été remarquée. Elle permet de reconnaître si la lapine est pleine. Enfin, cette même opération permet de constater les résultats de la réaction. Elle peut être pratiquée trois ou quatre fois selon le degré de résistance de l'animal. Si la réaction est négative, l'animal peut resservir assez rapidement, 15 jours après en moyenne.

Si la réaction est positive, il faut non seulement que l'animal soit en état de supporter une nouvelle expérience mais aussi que les follicules hémorragiques aient eu le temps de disparaître, 4 à 5 semaines en moyenne.

Au laboratoire de la Maternité, nous sacrifions l'animal à chaque expérience, ne pouvant garder les animaux dans de bonnes conditions pendant ce laps de temps.

Certains praticiens utilisent 2 et même 3 lapines.

C'est coûteux, compliqué, et il nous semble qu'à moins de cas tout à fait exceptionnels, une seule lapine suffit si toutes les précautions que l'on doit prendre au cours de l'expérience sont rigoureusement observées.

Prélèvement de l'urine :

La question du prélèvement de l'urine est aussi très importante.

Nous recueillons la première urine du matin par cathétérisme vésical. Les femmes ne se sont jamais refusées à cette petite opération sans gravité.

Nous recommandons aux femmes de manger légèrement et de boire peu la veille au soir, de prendre la précaution d'uriner vers 2 heures du matin. Il est préférable de leur recommander également de ne pas absorber de médicaments qui, à fortes doses, pourraient être dangereux pour l'animal. Signalons que l'urine d'une femme ayant absorbé du bleu de méthylène a pu cependant être utilisée sans accidents.

Les femmes viennent à 8 heures du matin au laboratoire où le cathétérisme est pratiqué avec tous les soins voulus.

Le cathétérisme vésical permet d'obtenir une urine parfaitement aseptique sauf naturellement dans les cas de cystite. Certains auteurs jugent cette opération inutile et se contentent de recueillir l'urine dans un flacon stérile après toilette vaginale soignée et émission sans conservation du premier jet. Au cas où la femme ne vient pas au laboratoire, il est nécessaire d'ajouter, comme Friedmann l'a recommandé, une goutte de tricrésol pour 25 cc. et d'envoyer le plus tôt possible le flacon au laboratoire.

La première urine du matin est la plus chargée en hormones. Elle est donc préférable à toute autre urine émise dans la journée.

Hinglais recommande de rechercher le taux d'urée qui doit être au moins de 11 gr. par litre. C'est pour cela que l'on recommande à la patiente de boire le moins possible la veille au soir.

Servantie cite trois premières réactions négatives avec des urines recueillies dans la journée, avec obtention de polyurie nerveuse, donnant une fausse réaction négative; la contre-épreuve faite quelques jours plus tard avec une urine recueillie convenablement, a dans les trois cas donné une réaction positive confirmée par la suite.

Remlinger et J. Bailly pour éviter aux intéressées deux visites, ont renoncé à recueillir l'urine du matin et n'ont pas eu à se repentir de ce procédé puisqu'ils n'ont commis aucune erreur par défaut. Ils n'ont constaté qu'une diminution d'intensité.

Sérum sanguin. — Pour pallier aux notables variations en concentration hormonale de l'urine au cours de la journée, on peut utiliser le sérum sanguin qui, lui, ne présente pas de variations très appréciables.

Déjà, en 1928, Brouha, Hinglais et Simonnet avaient à la suite de Ascheim et Zondek, préconisé l'emploi du sérum. Mlle Gutmann et J. Dalsace ont pratiqué 1.200 réac-

tions biologiques pour le diagnostic de la grossesse. Ils ont constaté qu'il est préférable d'opérer avec le sérum plutôt qu'avec l'urine : l'urine est plus souvent toxique pour l'animal, sa teneur en hormones plus irrégulière; l'hormone est libre dans l'urine et dialysable, alors que dans le sérum elle est fixée et non dialysable et ceci quelque soit le p H du sérum. Après une série d'expériences, ces auteurs ont pu conclure que l'hormone était liée profondément à une partie protéique du sérum.

Brown et Soule ont fait aussi des expériences avec le sérum qui s'est montré parfois toxique; aussi ils le traitent par l'éther. La réaction est deux fois plus marquée avec le sérum, celui-ci peut donc être employé à doses plus faibles que l'urine. Le sérum ne peut être utilisé que 5 à 6 heures après la ponction veineuse.

A la Maternité nous avons toujours employé l'urine prélevée le matin à jeun par cathétérisme vésical ainsi qu'il a été indiqué.

Quantité d'urine. — La quantité d'urine recueillie doit être comprise entre 100 et 150 cc. afin de pouvoir parer à toute éventualité; quantité minima, 50 cc.

Elle est conservée à la glacière; on prend seulement la précaution, quelque temps avant de pratiquer l'injection à la lapine, de verser dans un tube stérile la quantité nécessaire et de laisser celle-ci se mettre à la température du laboratoire. Gernez a vérifié que le séjour prolongé de l'urine à la glacière (10 jours) ne modifie pas ses propriétés hormonales.

Examen histo-bactériologique de l'urine. — Nous avons toujours pratiqué l'examen histo-bactériologique de l'urine destinée au diagnostic biologique de la grossesse.

L'urine est centrifugée selon les procédés habituels et le culot de centrifugation est examiné entre lame et lamelle à l'état frais et après coloration.

Ces examens permettent de reconnaître dans l'urine les

différents éléments normaux et anormaux, globules rouges, globules blancs, cellules, cristaux, cylindres, enfin les microbes.

Souvent nous avons trouvé du pus, nombreux colibacilles, du sang (deux fois), des dépôts abondants d'urate de soude. Nous recherchons aussi systématiquement l'albumine. Dans nos expériences, nous n'avons jamais trouvé de grosses quantités d'albumine, seulement parfois des traces en opérant sur l'urine filtrée dans le cas de la présence du pus.

Si l'examen histo-bactériologique et la recherche de l'albumine sont négatifs et que l'urine ne présente pas une teinte jaune ambré foncé, on peut injecter sans crainte l'urine à la lapine.

Avant de l'utiliser, on vérifie son acidité; si elle est neutre ou alcaline, on l'acidifie par quelques gouttes d'acide acétique.

Si l'examen histo-bactériologique montre la présence de sang, pus, colibacilles, urate de soude, il est nécessaire de pratiquer le lavage de l'urine à l'éther comme l'ont recommandé Ascheim et Zondek. On peut aussi filtrer sur bougie, sur buvard. Pour diminuer la toxicité de l'urine on peut ajouter à celle-ci 3 à 5 % de glucose (Zondek).

Si l'urine renferme des colibacilles sans pus, nous avons réussi à pratiquer l'injection après avoir mis l'urine au contact de quelques gouttes de Lugol pendant quelques heures; l'urine peut alors être injectée sans inconvénients pour l'animal comme nous avons pu le constater dans plusieurs cas.

Dans cinq cas la lapine est morte au cours de l'expérience.

Dans l'obs. N° 42, le lavage à l'éther n'a pas été jugé nécessaire, la lapine meurt. L'urine n'ayant pu être recueillie en quantité suffisante, on fait un deuxième prélèvement six jours après. Entre temps la femme a fait une hématurie avec crise de cystite.

A l'examen histo-bactériologique : nombreuses hématies, pus, nombreux colibacilles; lavage à l'éther.

L'injection à la lapine réussit parfaitement.

Dans l'obs. N° 8, l'animal n'est pas en très bon état et a dû être injecté en l'absence d'autre animal disponible.

Dans l'obs. N° 52, la lapine meurt quelques moments après la deuxième injection. Autopsie négative.

Dans l'obs. N° 60, la lapine meurt quelques heures après la deuxième injection. Autopsie négative. Résultat concordant avec la clinique. Un deuxième diagnostic n'est donc pas demandé.

Dans pareil cas, un diagnostic négatif n'est pas toujours acceptable et il faut recommencer une deuxième fois. Un diagnostic positif est toujours valable.

Dans l'obs. N° 59, le lavage de l'urine n'a pas été suffisamment prolongé (à l'examen de l'urine, pus, nombreux colibacilles); la deuxième fois nous opérons par centrifugation des urines et mise en contact de celles-ci avec du Lugol pendant 6 heures. L'urine a pu être injectée ensuite sans inconvénients.

Nous avons pu constater aussi que dans le cas d'une urine toxique même traitée par les procédés que nous venons de décrire, il est préférable d'augmenter le nombre des injections en diminuant la dose de chacune d'elles.

Le shock est ainsi plus facile à supporter pour l'animal.

Lorsque les phénomènes de shock caractérisés par de la dyspnée et du tremblement se produisent malgré tout, on peut faire respirer un peu d'éther à l'animal.

Pratique de la réaction :

Voici la technique de l'injection de l'urine à la lapine, telle que nous l'avons pratiquée. L'urine est introduite par injections successives dans la veine marginale de l'oreille

de la lapine. Autopsie 48 heures après la dernière injection.

Voici le détail des diverses opérations :

Pour maintenir la lapine en état d'immobilité absolue, plusieurs procédés sont à notre disposition : au moyen d'un appareil de contention, procédé perfectionné dont on peut aisément se passer.

Voici le procédé que nous avons le plus souvent employé : on roule l'animal dans un gros torchon, les deux oreilles seules sortent du torchon; le tout est maintenu par un aide et on peut opérer sans crainte.

L'injection doit être faite dans la veine marginale de l'oreille de la lapine; elle ne roule pas sous la peau mais le plus souvent elle ne fait pas saillie suffisamment. Sous l'influence de quelques gouttes de xylol, au bout de 2 à 3 minutes, la veine se gonfle et permet une injection très facile. Un seul inconvénient : le xylol durcit l'épiderme et cela peut gêner un peu si l'on fait plus de deux injections.

Pour l'injection, on se sert d'une seringue de Pravaz de 10 cc. munie d'une aiguille fine. L'injection est faite dans le sens centripète du courant sanguin. L'urine est injectée lentement. A la fin de l'opération, on arrête au moyen d'une compresse de gaz la petite hémorragie qui peut se produire.

Nous avons toujours fait deux injections de 10 cc. à 24 heures d'intervalle sauf dans les cas où, comme nous l'avons dit précédemment, il faut augmenter la dose ou injecter la même dose en 3 ou 4 injections. La quantité d'urine injectée est variable selon les auteurs. 20 cc. nous ont semblé une quantité suffisante.

Rappelons seulement que Friedmann injectait 5 à 10 cc. en une seule fois et lisait le résultat 24 heures plus tard. A. Brouha, 1 injection de 5 cc., résultat au bout de 24 h. Ces doses semblent insuffisantes dans certains cas et les animaux peuvent réagir tardivement. H. et M. Hinglais,

Gernez, injectent 4 fois 5 à 8 cc. d'urine à raison de deux injections par jour; résultat au bout de 48 heures.

Nous avons pratiqué l'autopsie après avoir chloroformé l'animal 48 heures après la deuxième injection sauf dans quelques cas très urgents où nous avons lu le résultat 24 heures après la deuxième injection.

Dans la lecture des résultats, c'est à la réaction ovarienne qu'il faut porter toute l'attention.

La réaction ovarienne est seule spécifique.

Celle-ci ne peut être déclenchée que par l'hormone gonadotrope, tandis que la réaction utérine ou vaginale que l'on peut observer concurremment est due à la présence de folliculine, que celle-ci ait été apportée par le liquide injecté ou bien qu'elle soit formée au niveau de l'ovaire qui est le siège d'une superovulation due à l'action de l'hormone gonadotrope.

Dans le cas d'une réaction négative, les ovaires sont normaux, se présentant sous la forme de deux petits fuseaux légèrement rosés, mesurant 15 mm. de long sur 3 de large.

Dans le cas d'une réaction positive, on observe l'augmentation de volume des ovaires, leur transformation en une véritable masse mûriforme; leur surface présente des kystes hémorragiques plus ou moins saillants, plus ou moins violacés, parfois noirâtres, les uns gros comme une tête d'épingle, les autres gros comme des petits pois.

Comment se sont formés ces petits kystes?

Ce sont des hémorragies qui se produisent à l'intérieur des follicules en voie de lutéinisation. En effet les cellules granuleuses s'hypertrophient, se chargent de graisse; des vaisseaux poussent rapidement dans la thèque et y pénètrent. C'est leur effraction qui engendre l'hémorragie dans la cavité folliculaire. Celle-ci n'est donc pas en réalité le phénomène primordial, mais uniquement la conséquence bien peu importante au point de vue strictement physio-

logique des modifications provoquées au niveau de la granulosa par la gravidine.

Les follicules peuvent éclater spontanément.

Il ne faut jamais se contenter de regarder un seul ovaire, la réaction pouvant être unilatérale : un ou deux follicules hémorragiques sur l'un d'eux, rien sur l'autre. Dans ce cas, il faut tenir la réaction pour douteuse et la recommencer une deuxième fois.

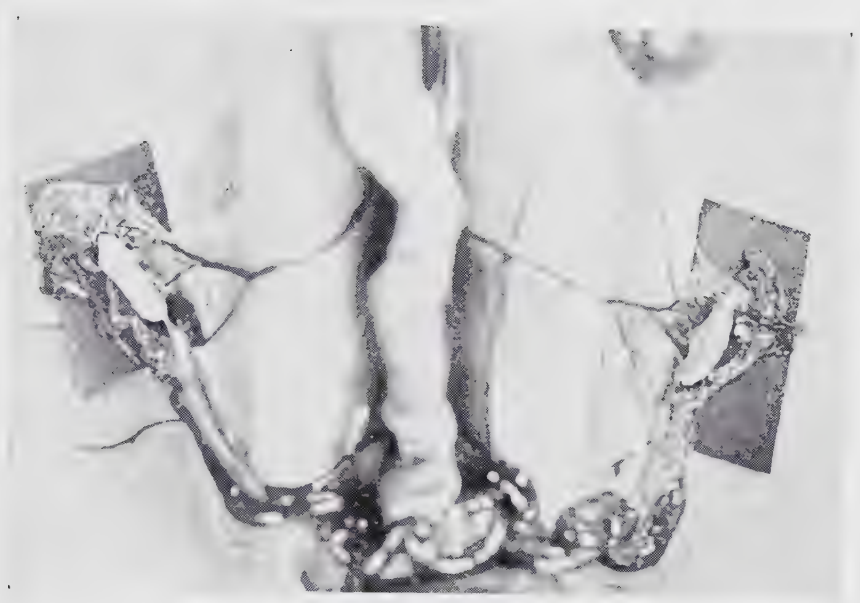
Résumé de la technique employée :

Emploi de lapines adultes de 1.500 à 1.800 grammes, isolées du mâle depuis un mois et séparées entre elles. 100 cc. d'urine sont recueillis par cathétérisme vésical le matin à jeun, la femme n'ayant pas uriné depuis deux heures du matin.

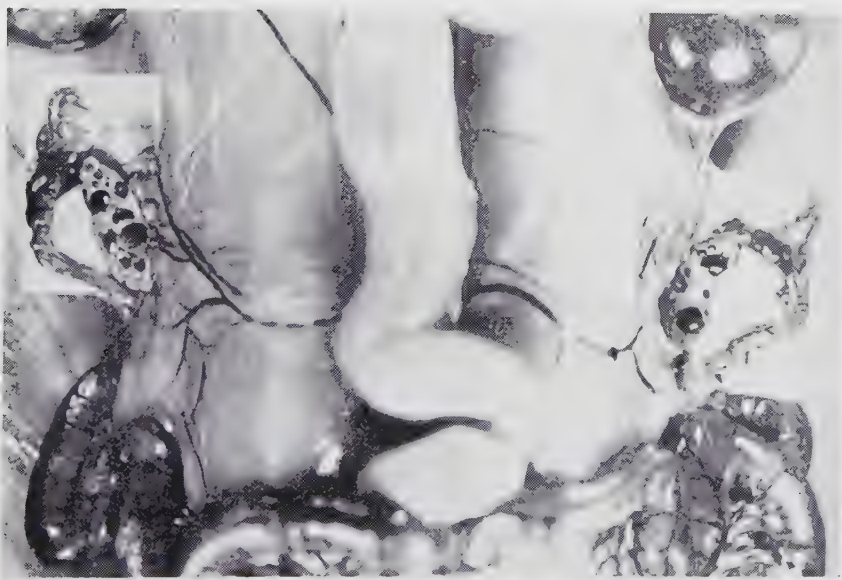
Recommander à la femme de manger peu et boire peu la veille au soir et de s'abstenir de tout médicament; en particulier les préparations hypophysaires, durant les jours qui précèdent l'expérience. L'urine lavée à l'éther, ou mise en contact avec du lugol si nécessaire, est introduite par injections successives : deux injections de 10 cc. à 24 heures d'intervalle dans la veine marginale de l'oreille de la lapine.

Autopsie 48 heures après la deuxième injection.

Lecture des résultats.



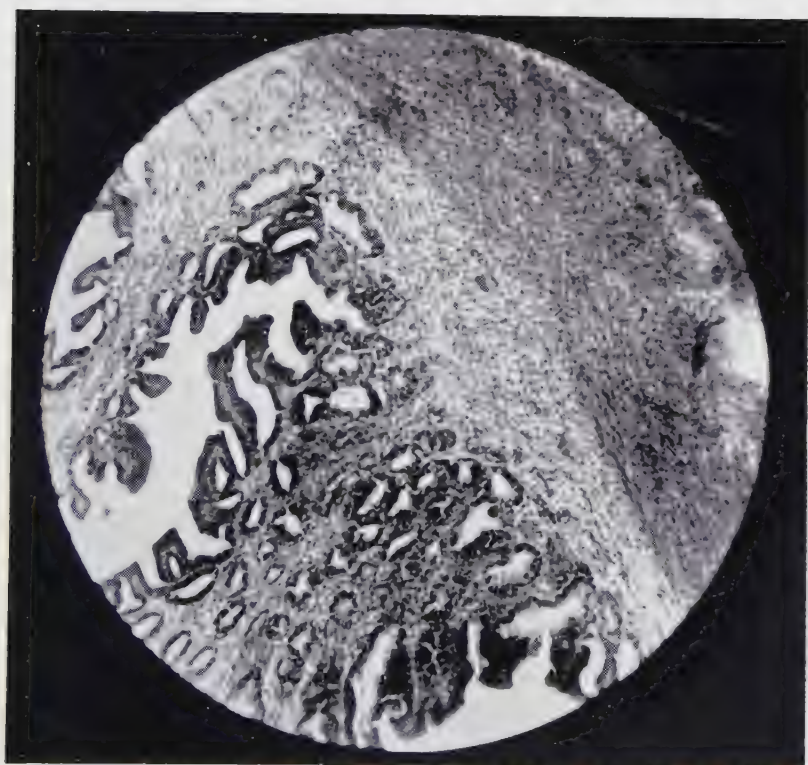
Ovaires de lapine. Réaction négative.



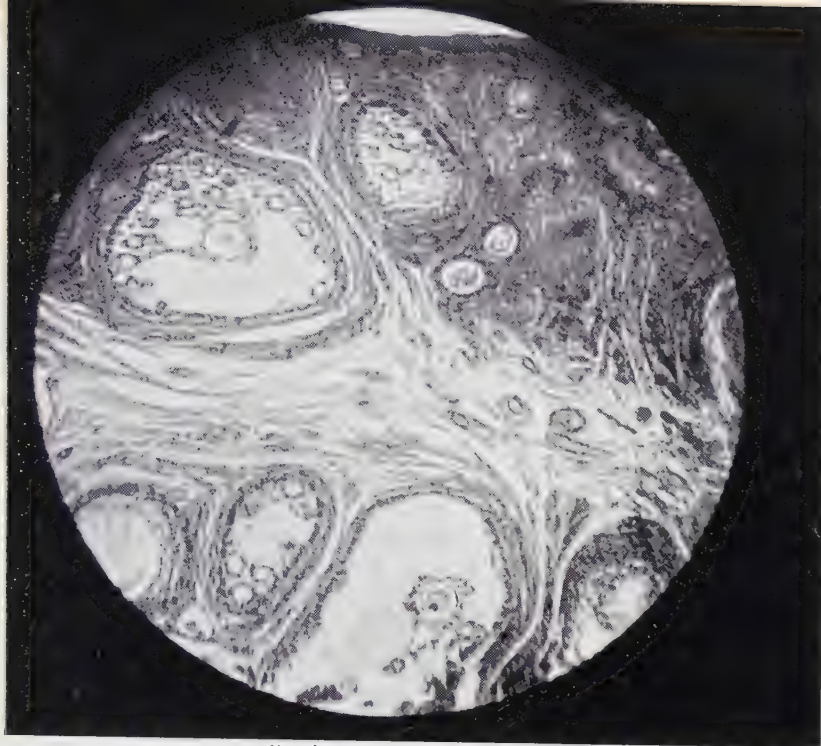
Ovaires de lapine. Réaction positive.



Muqueuse utérine de lapine, au repos, réaction négative.



Muqueuse utérine de lapine, aspect en dentelle. Réaction positive.



*Ovaire normal de lapine.
2 follicules de De Graff, la coupe intéressant l'ovule.
Réaction négative.*



*Corps jaune en formation.
A la périphérie, cellules typiques du corps jaune.
Au centre, masse de sang. Réaction positive.*

CHAPITRE VI

RESULTATS DES DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES EFFECTUES AU LABORATOIRE DE LA MATERNITE

1) Les premiers diagnostics biologiques au laboratoire de la Maternité ont été faits par la réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet,

25 urines examinées ont donné

10 résultats positifs,

15 résultats négatifs,

tous en accord avec la clinique soit :

100 % de résultats exacts.

Technique. — 4 souriceaux mâles âgés de 3 à 4 semaines, l'un servant de témoin, les 3 autres recevant une injection quotidienne de 0 cc. 3 d'urine (prélevée le matin à jeun aseptiquement) pendant 8 jours. Les souriceaux ont été sacrifiés le 10^e jour.

On examine les vésicules séminales.

Avec des ciseaux fins, on les coupe et on les pèse sur une balance sensible au 1/10^e de mmgr.

Dans les résultats, nous avons toujours constaté que le poids des vésicules séminales est multiplié par un coefficient compris entre 5 et 8.

Nous avons reconnu les avantages de cette méthode, mais aussi les inconvénients signalés au moment de son étude.

2) Dans une deuxième série d'expériences, la réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet, a été effectuée en même temps que la réaction de Friedmann.

8 urines examinées par les deux méthodes ont donné 8 résultats identiques et en accord avec la clinique.

Sur ces 8 résultats, 5 ont été positifs, 3 négatifs.

3) Enfin, dans une troisième série d'expériences, très importante puisqu'elle a porté sur 235 urines examinées pendant la période octobre 1934 - mai 1937, abandonnant la réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet, par suite des difficultés d'élevage rencontrées, nous avons pratiqué uniquement la réaction de Friedmann selon la technique que nous avons exposée au chapitre précédent.

235 urines ont été examinées.

98 ont donné un résultat positif.

137 ont donné un résultat négatif.

5 femmes ne sont pas venues chercher le résultat du diagnostic biologique de grossesse; nous n'avons pu obtenir aucun renseignement sur elles par la suite; signalons 2 réactions négatives pour des femmes dont la grossesse a été reconnue ultérieurement.

L'une concerne une femme de 25 ans habituellement bien réglée, se disant enceinte de 4 mois. A l'examen, l'utérus fait 2 mois environ. Une réaction de Friedmann est demandée afin de savoir si la grossesse ne serait pas arrêtée dans son évolution.

Le diagnostic biologique est négatif.

Revue 2 mois après, la femme « sent remuer ».

L'autre concerne une femme de 30 ans, bien réglée habituellement. Elle est examinée le 15 juin 1936.

Dernières règles le 27 avril.

Petites pertes de sang le 24 mai, le 4 juin.

Au toucher, annexes droites et gauches très grosses.

Une réaction de Friedmann pratiquée le 19 juin 1936 donne un résultat négatif.

Revue par la suite, cette femme est trouvée enceinte de 4 mois environ, ceci en rapport avec la date des dernières règles.

Nous n'avons pu établir pour quelles raisons les deux urines avaient donné une fausse réaction négative.

Tous les autres résultats ont été régulièrement confirmés par la clinique. Soit un pourcentage de 99 % de résultats exacts.

Conclusions :

Le diagnostic biologique de la grossesse par la réaction de Friedmann est :

a) *quasi constant* : le résultat de la réaction est pratiquement toujours positif en cas de grossesse mais il n'indique pas le siège de celle-ci : intra-utérine ou extra-utérine.

b) *spécifique* : Un résultat positif en dehors de la grossesse normale ne s'observe que dans les cas de môle ou de chorio-épithéliome, d'ailleurs avec une intensité particulièrement élevée.

c) *précoce* : Après la fécondation, la réaction devient très rapidement positive. Chez une femme normalement réglée, elle est pratiquement toujours positive après huit jours de retard de règles. Mais on peut la trouver positive beaucoup plus tôt, le cinquième jour, le troisième jour et même avant tout retard de règles (deux cas de grossesses extra-utérines chez des femmes normalement réglée - Brindeau).

Chez les femmes irrégulièrement réglées, une réaction négative demande un contrôle 8 à 15 jours plus tard si le retard de règles se prolonge.

Rappelons qu'après l'accouchement ou l'avortement complet, la réaction devient négative entre le quatrième et le huitième jour (H. et M. Hinglais), parfois même plus rapidement.

Comme nous avons utilisé les deux réactions, celle de Brouha, Hinglais, Simonnet et celle de Friedmann, nous avons apprécié particulièrement les avantages présentés par cette dernière réaction.

Elle est d'une application pratique et la rapidité avec laquelle peuvent être connus les résultats en fait une méthode de choix.

Au point de vue de son application pratique : un seul animal facile à se procurer, de 1.500 à 1.800 gr. dont on aura vérifié au préalable l'état des ovaires (cela si on ignore la provenance de l'animal). L'animal peut resservir 3 ou 4 fois.

La technique même de l'injection est facile à exécuter.

Par un simple examen macroscopique des ovaires, une réponse précise peut être obtenue en 48 heures et ceci est le grand progrès réalisé sur les autres méthodes par la méthode de Friedmann.

Ainsi se trouve résolue actuellement la question si importante du diagnostic précoce de la grossesse.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

I. — Diagnostic de grossesse utérine

1) *Retard de règles chez des femmes habituellement bien réglées.*

Il existe des cas où il y a probabilité de grossesse du fait d'un arrêt de la menstruation; mais l'examen physique est rendu extrêmement difficile sinon impossible du fait de l'obésité de la femme. Dans ces cas, et surtout en l'absence de signes sympathiques de grossesse, le diagnostic biologique permet seul de faire un diagnostic précoce.

Obs. N° 1. — Mme Fa... 40 ans.

Première grossesse il y a 15 ans; normale.

Dernières règles le 20 août 1935.

L'examen pratiqué le 8 décembre 1935 est rendu difficile en raison de l'épaisseur de la paroi; l'utérus paraît gravide, il semble augmenté de volume, gros comme pour une grossesse de 2 mois 1/2. On trouve une masse plus dure à gauche qu'à droite, mais elle semble être à ce niveau la partie droite de l'utérus et non une masse extra-utérine.

La réaction de Friedmann pratiquée le 13-12-35 donne un résultat positif.

Obs. N° 2. — Mme Be... 40 ans.

La femme présente un état d'obésité assez marqué : elle dit avoir grossi de plusieurs kilos en quelques mois.

Le palper est difficile.

Dernières règles le 27 janvier 1937, mais nettement moins abondantes qu'habituellement, aussi la femme se demande si elle n'est pas enceinte.

La réaction de Friedmann faite le 12 février 1937 est négative.

Les règles reviennent le mois suivant encore modifiées.

Obs. N° 3. — Mme Re... 34 ans.

6 grossesses à terme (accouchements normaux).

2 fausses-couches de 5 mois.

Dernières règles le 5 novembre 1936; les règles se sont brusquement arrêtées à la suite d'un travail pénible (lessive).

Des signes sympathiques de grossesse sont apparus. Actuellement la paroi abdominale étant très épaisse, le diagnostic de grossesse est difficile à préciser.

La réaction de Friedmann le 9 avril 1937 est positive.

2) *Dysménorrhée et Aménorrhée.*

Le diagnostic de grossesse jeune dans ces cas est beaucoup plus difficile à poser au point de vue clinique, puisque la femme est réglée irrégulièrement ou présente même une aménorrhée plus ou moins grande. Chez ces femmes, les règles non seulement sont très irrégulières en leur date, mais aussi en leur aspect et peuvent être tellement modifiées qu'il est impossible de savoir si l'écoulement sanguin correspondant à une menstruation ou à une perte pathologique au cours d'une grossesse jeune. Gros intérêt d'être fixé pour instituer une thérapeutique : Traite-

ment endocrinien en cas de dysménorrhée; repos, calmants en cas de grossesse pour éviter l'avortement.

Ces cas se voient souvent chez les femmes suivies et traitées dans les consultations de stérilité.

Le diagnostic biologique est d'autant plus important dans ces cas que ces femmes, ayant un grand désir de maternité, s'illusionnent facilement et s'imaginent présenter des signes sympathiques de grossesse : nausées, vomissements, modifications des seins, alors qu'en réalité elles peuvent ne pas être enceintes.

La réaction biologique tranche le diagnostic.

Obs. N° 4. — Mme Ri... 22 ans.

2 grossesses normales : enfants bien portants.

1 fausse-couche.

Réglée toujours irrégulièrement.

Dernières règles : 27 octobre 1936.

L'examen, le 4 février 1937, rendu un peu difficile par le ballonnement abdominal, montre un utérus un peu augmenté de volume, mais moins que ne l'indique le retard de règles. Malgré ce retard de règles de 3 mois, la réaction de Friedmann pratiquée le 5 février 1937 est négative.

Les règles reviennent d'ailleurs six semaines après.

Obs. N° 5. — Mme Re...

En mai 1935, alors qu'il existe un retard de règles de deux mois une réaction de Friedmann est positive; mais la femme fait une fausse-couche en juin.

En juillet 1935, les règles n'étant pas revenues, une nouvelle réaction de Friedmann est négative.

La femme vient consulter le 13 novembre 1935. Ses dernières règles datent du mois d'août. La réaction de Friedmann est négative bien que ce retard de près de 3 mois ait pu faire croire à la femme qu'elle était enceinte.

Les règles reviennent d'ailleurs deux jours après (15 novembre 1935).

Obs. N° 6. — Mme Th...

Depuis 4 mois présente des règles très irrégulières surtout en abondance.

L'examen montre un utérus gros comme pour une grossesse de deux mois. La réaction de Friedmann pratiquée le 24 janvier 1936 est négative montrant que ce retard et ces métrorragies ne sont pas le fait d'une grossesse.

Obs. N° 7. — Mme Br..., 28 ans.

Nullipare.

Réglée un peu irrégulièrement, avec des avances ou des retards allant de 3 à 10 jours.

Les règles de septembre 1936 ne viennent que le 29 avec 15 jours de retard et sont peu abondantes.

Le 15 octobre 1936, l'examen montre un utérus globuleux augmenté de volume et l'examen clinique permet de penser que la femme est probablement enceinte.

La réaction de Friedmann pratiquée le 21 octobre 1936 donne un résultat négatif.

Revue ultérieurement, à l'examen, on a constaté que la femme n'était pas enceinte et qu'elle présentait une annexite droite.

Obs. N° 8. — Mme Si... 28 ans.

Présente un retard de règles de 2 mois.

La réaction de Friedmann le 6 janvier 1937 est négative.

Revue ultérieurement, la femme signale des règles peu abondantes.

Obs. N° 9. — Mme Vo..., 36 ans.

Très bien réglée habituellement. Dernières règles: 15 mai 1936.

Depuis 4 mois, les règles se sont brusquement arrêtées; la femme ne grossit ni ne maigrit mais s'étonne simplement de ne pas sentir remuer.

L'examen montre que l'utérus n'est pas bien gros. La réaction de Friedmann pratiquée le 2 octobre 1936 est négative et confirme l'absence de grossesse.

Obs. N° 10. — Mme Fa...

2 grossesses normales, enfants vivants.

1 fausse-couche janvier 1936.

Habituellement assez bien réglée; parfois légers retards.

Dernières règles : 29 décembre 1936.

Au début février, pertes semblables à des règles, mais moins abondantes.

Après s'être arrêtées, elles reprennent au bout de quelques jours en prenant parfois un aspect brunâtre.

Vient consulter le 12 mars 1937.

A l'examen, on ne découvre chez la femme ni grossesse normale, ni grossesse extra-utérine, ni masse annexielle sensible.

Une réaction de Friedmann faite le 15 mars est négative.

Par la suite, la femme ne signale plus aucune perte et ses règles sont revenues normalement.

Obs. N° 11. — Mme Ci... 26 ans.

2 grossesses normales.

1 accouchement prématuré 7 mois.

Règles irrégulières, souvent peu abondantes.

Dernières règles normales le 9 janvier 1935.

Depuis, quelques pertes sanglantes.

Le 3 décembre 1935, à l'examen, l'utérus est augmenté de volume comme pour une grossesse de 4 mois environ.

Pour rassurer la femme qui s'étonne de ne pas sentir

remuer, étant donné le retard des règles, une réaction de Friedmann est pratiquée. Résultat positif.

Obs. N° 12. — Mme Va...

Dernières règles : 10 octobre 1935.

Le 7 novembre, la femme perd quelques gouttes brunâtres; le 25 décembre présente une petite hémorragie; le 19 janvier 1936, petites pertes rougeâtres. En février aucun écoulement.

La réaction de Friedmann pratiquée le 2 mars 1936 est négative.

L'évolution ultérieure confirme que la femme n'était pas enceinte.

Obs. N° 13. — Mme Me... 26 ans.

Nullipare.

Dernières règles : 20 décembre 1936.

Présente depuis des douleurs intermittentes assez vives siégeant dans la fosse iliaque gauche et s'accompagnant de pertes rougeâtres et de caillots.

L'examen montre un utérus anteversé de volume normal; cependant, pour écarter l'hypothèse d'une grossesse envisagée par la femme, à cause du retard de règles et de nausées importantes, on pratique une réaction de Friedmann. Le 15 février 1937, cette réaction est négative.

L'évolution vient confirmer l'absence de grossesse et la présence d'une salpingite qui semble responsable des troubles menstruels.

Avant de présenter les observations prises à la Consultation de la stérilité, nous voudrions dire quelques mots sur le fonctionnement de cette consultation créée par le docteur Devraigne en 1925, pour les ménages stériles désolés de n'avoir pas d'enfants.

L'intérêt et l'utilité de cette Consultation ne peuvent échapper à personne, surtout devant le pourcentage de

résultats obtenus : 25 % de succès parmi ces ménages stériles involontaires dont on ne s'occupait guère auparavant.

Après examen complet des femmes, celles-ci sont traitées soit pour exocervicite légère (après prélèvements et examens de sécrétions) par auto-vaccins, ovules, atomisation du col : véritable fumigation avec des antiseptiques variés; soit pour endocervicite par le néo-filhos ou par diathermo-coagulation par les docteurs Marcel et Séguy; soit parfois pour syphilis acquise ou héréditaire, par le docteur Sauphar.

Toutes les femmes sont soumises à des traitements opothérapiques variés prolongés et reviennent deux à trois mois plus tard. Si l'état local est jugé bon, le docteur Devraigne décide l'examen de l'appareil génital au lipiodol, cet examen nécessitant une hospitalisation de deux jours.

L'hystéro-salpingographie doit être faite 5 à 6 jours après les règles; une radio de contrôle doit toujours être faite 5 à 6 jours plus tard. Après l'exploration au lipiodol faite par le docteur Laennec dans le service même de la Maternité, on décide les opérations jugées nécessaires : fixations d'utérus rétroversés, ou rétro-fléchis qui permettent de libérer des adhérences des trompes coudées en arrière de l'utérus et non malades.

Parmi les observations citées :

Obs. N° 27.

La femme a été opérée pour rétroversion utérine.

Obs. N° 30.

Femme opérée également pour rétroversion utérine.

Obs. N° 34.

L'opération faite sur cette femme consiste en une inclusion bilatérale des ovaires dans les trompes qui étaient bouchées (hydrosalpinx).

Les femmes sont également soumises à des traitements diathermiques variés.

Dans « Gynécologie et obstétrique » du 4 avril 1933, le docteur Seguy, en collaboration avec Mlle Vimeux, met en évidence une perméabilité physiologique et temporaire du col utérin, caractérisé par la présence d'une sécrétion glaireuse claire, translucide. L'absence de glaires translucides est à coup sûr facteur de stérilité. Cette question des glaires joue un grand rôle dans le problème de l'insémination artificielle (*Monde Médical*, Avril 1934). Obs. N° 18.

Enfin, dans les observations citées, il sera question aussi de l'examen du sperme, examen jugé capital. Le docteur Devraigne, en collaboration avec les docteurs Seguy et Vimeux, a pu relever 30 % d'insuffisance maritale.

Qu'il nous soit permis de signaler ici sur la question du sperme les importants travaux des docteurs Seguy et Vimeux. Le docteur Seguy a consigné le fruit de ses recherches personnelles dans plusieurs articles :

Détermination du coefficient de valeur du sperme dans la stérilité. (*Revue Médicale Française*, Octobre 1932. *Médecine*, Avril 1933. *Revue Française de Gynécologie*, Avril 1936.)

Obs. N° 14. — Mme El...

Stérilité secondaire 3 ans.

1 grossesse : enfant mort et macéré.

Métrite consécutive à cette grossesse.

Réglée à 13 ans normalement.

En novembre 1934, à l'examen, utérus augmenté de volume, les dernières règles datent du 20 septembre 1934. On a l'impression d'une grossesse de 2 mois environ.

La réaction de Friedmann est positive le 28 novembre 1934.

Obs. N° 15. — Mme Ch... 36 ans.

Stérilité primitive de 3 ans.

Par la diathermie hypophysaire et des piqûres de folliculine, la femme voit ses règles améliorées au point de vue régularité et abondance. Plus de caillots.

Le 15 octobre 1936, la femme présente un retard de règles de 7 semaines. La réaction de Friedmann est positive. La femme est suivie régulièrement; la grossesse se développe normalement.

Obs. N° 16. — Mme Ca... 28 ans.

Stérilité secondaire de 5 ans.

1 fausse-couche spontanée de 6 semaines.

Assez bien réglée habituellement. Réglée à 15 ans.

Dernières règles: le 10 décembre 1935.

Pour confirmer une gestation possible, une réaction de Friedmann est faite le 9 novembre 1936. Résultat positif confirmé par l'évolution ultérieure.

Le 25 avril 1936, avortement en deux temps au terme de 4 mois 1/2 environ.

Obs. N° 17. — Mme Pu... 32 ans.

Stérilité primitive d'un an.

Réglée à 11 ans, régulièrement : règles normales en durée, en abondance, sans caillots. Dernières règles : le 28 août 1936.

La femme ayant fait une petite hémorragie à la suite d'un traumatisme, un prélèvement d'urine est effectué le 8 décembre 1936. La réaction de Friedmann est positive.

Par la suite la grossesse continue à se développer normalement.

Obs. N° 18. — Mme Ko... 32 ans.

Stérilité primitive de 6 ans.

Habituellement bien réglée tous les 26-27 jours. Durée : 7 jours.

Depuis une appendicite opérée à chaud au cours de laquelle

on a procédé à l'ablation de l'ovaire droit, les règles ne durent plus que 3 jours, ne sont pas douloureuses. Soumise au traitement opothéraptique. L'examen au lipiodol donne un bon résultat.

Le mari de cette femme est âgé de 36 ans, bien portant.

Oreillons à l'âge de 15 ans.

L'examen du sperme est négatif : azoospermie.

La femme accepte une insémination artificielle. Celle-ci est pratiquée le 28 mai 1936, 10 jours après le début des dernières règles au moment de l'apparition des glaires claires.

4 semaines après, la femme présentant un retard de règles de 13 jours, une réaction de Friedmann est pratiquée. Elle donne un résultat positif.

Obs. N° 19. — Mme De...

Stérilité secondaire de 7 ans.

Première fausse-couche provoquée. Curettage.

Deuxième fausse-couche 4 mois spontanée il y a 8 ans, suites normales.

Bien réglée habituellement (réglée à 11 ans).

Fin juillet, pour la première fois depuis 9 ans, présente un retard de règles de 9 jours.

La réaction de Friedmann est positive le 3 août 1935.

Le jour où la femme vient chercher le résultat de cet examen, elle ressent dans la soirée de violentes douleurs abdominales. Opérée d'urgence pour rupture de grossesse extra-utérine.

Obs. N° 20. — Mme Du... 34 ans.

Stérilité primitive de 9 ans.

Un examen au lipiodol donne un bon résultat.

La femme soumise à un traitement opothéraptique approprié se trouve enceinte en septembre 1935. La réaction de Friedmann est positive. Accouchement en juin 1936.

Actuellement la femme présente une anémie assez prononcée à la suite d'une dépression nerveuse survenue après son accouchement.

Après son retour de couches, elle a présenté des retards de règles variant de 3 à 12 jours. Actuellement, retard de règles de 3 semaines.

Importance d'un diagnostic précoce de grossesse en vue de la conduite à tenir ultérieurement.

Le 13 janvier 1937, la réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 21. — Mme Du... 33 ans.

Stérilité secondaire de 2 ans.

une annexite droite, une légère retroversion de l'utérus.

Réglée tous les 26 jours peu abondamment, la femme est soumise à un traitement opothérapique approprié.

En août, la femme présente un retard de règles de 3 semaines, l'utérus semble être légèrement augmenté de volume.

La réaction de Friedmann est négative le 14 septembre 1936.

Obs. N° 22. — Mme De...

Vient pour la première fois le 14 juin 1935.

Mariée depuis 13 ans.

Stérilité primitive d'un an.

Bien réglée habituellement depuis l'âge de 12 ans.

Lipiodol en octobre, bon résultat.

Le 15 novembre 1935 présente un retard de règles de trois semaines. La réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 23. — Mme Bo... 30 ans.

Stérilité secondaire de 3 ans.

1 grossesse normale (l'enfant meurt peu après sa naissance).

2 fausses couches spontanées de 2 mois.

La femme a un B. W. négatif (le mari a un B. W. positif, est actuellement soumis au traitement spécifique).

Un examen au lipiodol, fait en février 1936, donne une image de métrite polypeuse.

En juin 1936, bien que la femme présente des signes d'aménorrhée fréquents, elle s'inquiète d'un retard de règles de 4 semaines. Comme à l'examen on trouve un utérus un peu augmenté de volume, une réaction de Friedmann est demandée. Le 27 juin 1936, le résultat est négatif.

Obs. N° 24. — Mme Ro... 29 ans.

Stérilité primitive de 5 ans.

Réglée à 16 ans un peu irrégulièrement jusqu'à son mariage. Le 10 janvier 1936, présentant un retard de règles d'un mois, la femme croit être enceinte. La réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 25. — Mme Ta... 36 ans.

Stérilité de 14 ans, secondaire.

1 grossesse normale. Pas de fausse-couche.

Réglée à 13 ans.

Après une métrite, les règles deviennent irrégulières, manquent parfois, sont peu abondantes, durent trois jours, ne sont pas douloureuses.

Après un retard de règles de 6 semaines, la réaction de Friedmann est négative, le 16 mai 1935.

Obs. N° 26. — Mme Tr...

Stérilité primitive de 6 ans.

Réglée à 11 ans normalement, comme cycle, durée, abondance. Traitée pour légère exocervicite, par atomisage du col.

Après un retard de règles de deux mois, la réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 27. — Mme Ma... 22 ans.

Stérilité primitive d'un an.

Réglée à 13 ans. Règles douloureuses avec caillots.

Opérée en janvier 1934, pour rétroversion utérine.

La femme présente le 1^{er} avril 1935 un retard de règles de 2 mois. Une réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 28. — Mme Ec... 32 ans.

Stérilité primitive de 12 ans.

Pas de grossesse antérieure.

Habituellement bien réglée tous les 28 jours, peu abondamment.

Fibrome utérin opéré en 1934. Pas d'ablation des ovaires.

La femme est soumise à un traitement opothérapique approprié.

A la suite de ce traitement, les règles sont venues parfois en avance. Actuellement retard de règles de 2 mois.

Bien qu'à l'examen, l'utérus ne paraisse pas gravide, une réaction de Friedmann est demandée. Le résultat le 11 septembre 1936, est négatif.

Obs. N° 29. — Mme Ch... 39 ans.

Stérilité secondaire de 2 ans.

Grossesses antérieures.

Première grossesse, 1 enfant mort-né.

Deuxième grossesse normale : enfant mort à 3 ans.

Troisième grossesse, 1 fausse-couche spontanée de six semaines.

Réglée à peu près normalement (réglée à 14 ans), sauf parfois quelques légers retards.

Soumise au traitement opothérapique.

Le 29 janvier 1937, l'utérus en position normale, donne par son volume légèrement augmenté l'impression d'une grossesse possible de 2 mois. Retard de règles de 3 semaines.

Une réaction de Friedmann est négative le 8-2-37.

La femme est revue par la suite; le 26-2-37, l'utérus n'a pas augmenté de volume.

Obs. N° 30. — Mme Bl...

Mariée depuis 15 ans.

Stérilité primitive de 7 ans.

Bien réglée habituellement (réglée à 15 ans).

Opérée en 1933 pour rétroversion utérine.

Dernières règles le 11 mars 1935.

L'utérus étant légèrement augmenté de volume, les seins étant légèrement modifiés, une réaction de Friedmann est demandée le 12 mai 1935. Le résultat est négatif.

La femme est soumise à un traitement opothérapique.

Obs. N° 31. — Mme Bl... 28 ans.

Stérilité primitive.

Règles un peu irrégulières souvent modifiées en leur aspect.

Petites pertes sanguinolentes en janvier.

Règles normales en février.

Petites pertes sanguinolentes en mars.

Au début d'avril, la femme se plaint de nausées, de douleurs rénales. Anorexie.

Une réaction de Friedmann est pratiquée le 9 avril 1937, elle donne un résultat négatif.

Les règles normales reviennent quelques jours après.

Obs. N° 32. — Mme Sa... 29 ans.

Stérilité primitive de 3 ans.

Réglée à 14 ans. Cycle 26-28 jours, durée 4-5 jours.

Vient consulter pour la première fois en février 1933.

Traitement opothérapique.

Diathermo-coagulation sur un col rouge laissant suinter un liquide blanc.

Le 16 mars 1934, à l'examen, on trouve à gauche une masse dure pas douloureuse.

La femme est opérée le 23 mai 1934 après une réaction de Friedmann négative.

On avait diagnostiqué une annexite bilatérale avec rétroversion.

A la laparotomie, on trouve l'utérus en position normale. Conservation des annexes droites. Ablation des annexes gauches qui étaient prolabées dans le cul-de-sac de Douglas, adhérentes faisant croire à une rétroversion. En même temps appendicectomie.

En 1935, après un retard de règles de 2 mois, la femme dit avoir quelques nausées.

La réaction de Friedmann le 15 mars 1935 est négative.

Obs. N° 33. — Mme Pe...

Stérilité secondaire de 7 ans.

2 grossesses antérieures (d'un premier mari).

1 fausse-couche suivie de salpingite.

Réglée un peu irrégulièrement depuis l'âge de 14 ans. Règles durent deux jours, peu abondantes.

Suivie à la consultation de la stérilité depuis le 16 novembre 1934.

Le 16 mai 1935, à l'examen, on sent une masse du volume d'un utérus gravide de 2 mois légèrement sinistroversé qui pourrait être l'utérus.

La réaction de Friedmann pratiquée le 20 mai est négative.

A l'examen du 24 mai on a l'impression qu'il s'agit d'une masse annexielle gauche bien limitée qui a nettement augmenté de volume.

La femme est opérée le 17 juin 1935 d'un kyste dermoïde.

Obs. N° 34. — Mme St...

Opérée en mars 1935.

Inclusion bilatérale des ovaires dans les trompes qui étaient bouchées (hydrosalpinx).

Actuellement, chez une femme réglée un peu irrégulière-

ment, on sent une masse abdominale gauche du volume d'une grosse orange.

Possibilité d'un kyste de l'ovaire gauche.

Réserves pour grossesse extra-utérine.

La réaction de Friedmann est négative le 19 novembre 1936.

Obs. N° 35. — Mme Br..., 28 ans.

Stérilité primitive de 8 ans.

Habituellement règles assez régulières mais peu abondantes (réglée à 15 ans).

Le 13 décembre 1935, la femme pense être enceinte de 2 mois. A l'examen, utérus légèrement augmenté de volume. Annexite gauche.

Le 30 janvier, la femme n'a toujours pas revu ses règles, se sent très fatiguée, présente des modifications des seins.

Le 10 février 1936, la réaction de Friedmann donne un résultat négatif.

Fin février, l'examen de la femme fait penser à un kyste de l'ovaire gauche.

3) *Diagnostic précoce pour avortement thérapeutique.*

Il y a intérêt chez certaines femmes cardiaques ou tuberculeuses dont l'état ne permet pas l'évolution de la grossesse à en pratiquer l'interruption aussitôt que possible; les interruptions jeunes sont en général extrêmement bien tolérées et n'aggravent nullement la maladie maternelle. Mais il n'en est pas de même si l'interruption est faite plus tardivement et on a pu voir chez des cardiaques des accidents graves d'asystolie, des crises d'œdème aigu du poumon tout au début d'une grossesse.

Plus importante encore est l'interruption précoce chez certaines tuberculeuses. Si on attend trop, on risque de voir se produire, après l'avortement thérapeutique, cette poussée évolutive grave qui se produit après la naissance de l'enfant et que l'on avait voulu justement éviter.

Il faut se rappeler également que ces femmes cardiaques ou tuberculeuses sont souvent dysmenorrhéiques et on peut ainsi croire à une grossesse qui n'existe pas. On a pu faire quelquefois des curettages inutiles alors que la femme n'était pas enceinte.

Le diagnostic biologique précoce permet d'éviter de telles erreurs lorsqu'il est négatif et, lorsqu'il est positif, il permet de ne pas attendre un jour avant de pratiquer l'interruption de la grossesse.

Obs. N° 36. — Mme Fl... 32 ans.

La femme présente des signes nets d'aortite avec tendances lipothymiques.

Les règles deviennent de moins en moins abondantes. Depuis le 26 août 1936, aucune perte sanglante.

La réaction de Friedmann pratiquée en vue d'un avortement thérapeutique est positif le 2 octobre 1936.

Intervention.

La femme vient consulter de nouveau le 16 février 1937, accusant un nouveau retard de règles. Celui-ci de 15 jours.

La réaction de Friedmann est positive. Intervention.

Obs. N° 37. — Mme Ch...

Retard de règles de 6 semaines chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire à lésions évolutives.

La réaction de Friedmann pratiquée le 27 avril 1936 est négative.

4) Il est des cas où le diagnostic précoce de gestation n'est pas suivi de conclusions thérapeutiques aussi importantes que dans le chapitre précédent, mais où il permet de donner des conseils d'ordre pratique ou thérapeutique.

Pour permettre la continuation de certaines grossesses, il est nécessaire quelquefois de faire observer à la femme un repos absolu dès le début.

Certaines femmes présentent au début de leur gestation des métrorragies qui peuvent en imposer pour des règles et ce n'est que lorsque la fausse-couche se produit que l'on s'aperçoit que la femme était enceinte. On voit là tout l'intérêt d'un diagnostic biologique précoce que l'on devra instituer dès l'apparition du moindre symptôme pouvant faire penser à une grossesse.

Dans d'autres cas, il y aura intérêt à être fixé le plus rapidement possible pour éviter un voyage long et fatigant qui pourrait provoquer une interruption de la grossesse.

Enfin, lorsque l'accouchement peut être prévu comme devant être dystocique, il y aura un grand intérêt à empêcher ces femmes de partir dans un endroit éloigné (colonies) où elles ne sont pas susceptibles de recevoir les soins nécessaires. C'est souvent en quelques jours que ces femmes doivent prendre la décision importante de partir ou de rester et on conçoit l'intérêt d'être fixé rapidement.

Seul le diagnostic biologique est capable de donner une certitude.

Obs. N° 38. — Mme Ro...

1 grossesse normale à terme.

4 fausses-couches non provoquées. Actuellement enceinte de 1 mois 1/2, la femme perd abondamment depuis plusieurs jours malgré le repos prescrit.

La réaction de Friedmann est négative le 22 juin 1936.

Obs. N° 39. — Mme Pa...

Dernières règles 16-20 novembre 1934.

Métrorragies au début de la gestation.

Infection intestinale.

La réaction de Friedmann pratiquée le 19 février 1935 est positive.

On prescrit à la femme le repos absolu et un traitement pour combattre l'infection intestinale.

Par la suite, la grossesse évolue normalement jusqu'au terme.

Obs. N° 40. — Mme Ch.

Retard de règles de 3 semaines chez une femme devant partir en voyage.

La réaction de Friedmann pratiquée le 23 février 1937 est positive.

Obs. N° 41. — Mme Du...

Retard de règles d'un mois chez une femme bien réglée, devant s'absenter de Paris pour une période assez longue.

La réaction de Friedmann pratiquée le 24 janvier 1937 est positive.

Obs. N° 42. — Mme Fe...

Retard de règles de 15 jours chez une femme bien réglée, désirant partir aux sports d'hiver.

La réaction de Friedmann, faite le 1^{er} février 1937, est négative.

Obs. N° 43. — Mme Te...

2 grossesses normales à deux ans d'intervalle.

1 fausse-couche provoquée il y a 3 ans.

Dernières règles le 2 octobre 1935 chez une femme devant partir à l'étranger.

La réaction de Friedmann pratiquée le 9 décembre 1935 est positive.

Mais entre la date du prélèvement d'urine et la date du résultat donné par la lapine, la femme fait une fausse-couche spontanée.

5) *Ménopause.*

Le diagnostic de grossesse est particulièrement difficile à faire lorsqu'il s'agit d'une femme qui est aux environs de la ménopause. Il existe très souvent, avant que les

règles ne disparaissent définitivement, des périodes d'aménorrhée plus ou moins longues qui peuvent faire très logiquement penser que la femme est enceinte.

La difficulté du diagnostic est encore accrue du fait que l'utérus est gros et fibreux. Après ces périodes d'aménorrhée, il n'est pas rare de voir des règles prendre un caractère hémorragique si bien qu'on ne sait pas s'il s'agit d'irrégularités menstruelles en rapport avec la ménopause ou s'il s'agit d'une menace d'avortement.

La thérapeutique est tellement différente dans les deux cas qu'il est absolument indispensable d'avoir un diagnostic aussi précoce et aussi ferme que possible. Seul le diagnostic biologique est capable d'apporter une réponse.

Cela permettra d'éviter des erreurs comme celle qui consiste à curetter un utérus fibreux que l'on avait pris pour un utérus avec rétention placentaire.

D'autres diagnostics plus rares peuvent se poser également, en particulier celui du cancer de l'utérus.

Obs. N° 44. — Mme Na... 46 ans.

Multipare.

7 grossesses normales. 4 fausses-couches.

Habituellement bien réglée. Depuis un an les règles sont devenues peu abondantes et irrégulières.

Dernières règles: décembre 1935.

La femme vient consulter le 10 juin 1936 pour des pertes sanglantes, spontanées s'accompagnant de douleurs à type de coliques expulsives, s'irradiant dans la région lombaire. Douleurs d'ailleurs peu violentes s'étant calmées spontanément par le repos, à deux reprises différentes.

A l'examen, abdomen souple.

L'utérus est légèrement augmenté de volume.

Une réaction de Friedmann le 18 juin 1936 est négative.

La persistance non pas des ménorragies mais des métrorragies fait soupçonner un cancer du corps de l'utérus qui est confirmé par la biopsie.

II. — Diagnostic de grossesse anormale

1) *Diagnostic avec fibrome.*

Le diagnostic est quelquefois extrêmement difficile entre un utérus gravide et un utérus fibromateux.

Il y a d'abord une première série de cas où le fibrome est évident et où la grossesse est douteuse.

Autrefois, le seul diagnostic possible était un diagnostic d'évolution : on suivait régulièrement la femme une ou deux fois par mois, on notait soigneusement le volume de l'utérus à chaque examen et c'est ainsi que l'on arrivait habituellement à se rendre compte si l'utérus se développait comme il doit se développer pendant la grossesse.

Mais il était d'autres cas où le diagnostic était presque impossible : nous voulons parler des fibromes mous intéressant tout l'utérus, donnant à l'examen l'aspect et la consistance d'un utérus gravide et pouvant se développer surtout aux environs de la ménopause aussi rapidement qu'un utérus gravide. Les cas ne sont pas rares où les laparotomies ont été pratiquées en vue d'une hystérectomie pour fibromes et où l'on a dû refermer la paroi abdominale en reconnaissant que l'utérus était uniquement un utérus gravide. Ces laparotomies inutiles ne devraient plus jamais se voir à l'heure actuelle maintenant que nous avons à notre disposition le diagnostic biologique.

Enfin, il est des cas où même l'abdomen ouvert, il est presque impossible de savoir si l'on a affaire à un fibrome ou à une grossesse et l'on a pu voir des chirurgiens préférer refermer la paroi abdominale sans rien enlever plutôt que de risquer d'enlever un utérus gravide, ces chirurgiens étant parfois forcés de réopérer plusieurs mois après lorsqu'ils avaient constaté par l'évolution qu'il ne s'agissait pas d'une grossesse. Le diagnostic biologique doit être fait systématiquement en temps utile dans le cas où le diagnostic clinique est douteux.

Obs. N° 45. — Mme Le... 38 ans.

Nullipare.

Règles moins abondantes ces derniers mois.

Parfois métrorragies.

A l'examen, abdomen anormalement développé; à la palpation on sent une grosse masse dure correspondant à un fibrome du corps de l'utérus.

Pour écarter une grossesse toujours possible, la réaction de Friedmann est pratiquée le 28 octobre 1936. Elle est négative.

Obs. N° 46. — Mme Co...

Nullipare.

Règles normales moins abondantes depuis 3 mois.

Le 27 avril 1936, après un retard de règles d'un mois, une réaction de Friedmann faite en ville donne un résultat moyennement positif.

La femme vient consulter le 10 juin 1936; elle n'a pas revu ses règles, ne présente aucun signe caractéristique de grossesse.

Par l'examen de la femme on porte le diagnostic de fibrome et l'absence de grossesse est vérifiée par une réaction de Friedmann pratiquée le 16 juin 1936.

Obs. N° 47. — Mme Du...

Dernières règles le 16 décembre 1935.

Le diagnostic de fibrome est évident; y a-t-il grossesse coexistante chez une femme n'en présentant aucun des symptômes; seul existe un retard de règles de 15 jours.

La réaction de Friedmann est négative.

Obs. N° 48. — Mme Pa... 41 ans.

2 grossesses normales.

Dernières règles : 20 septembre 1935.

Le 13 décembre 1935 à l'examen de la femme on trouve un utérus gros, dur, n'ayant ni la consistance, ni le volume d'un utérus correspondant à une grossesse de 2 mois 1/2. Il semble qu'il y ait un petit fibrome de la grosseur d'une mandarine dans la région isthmique.

La réaction de Friedmann faite le 16 décembre 1935 est négative.

Obs. N° 49. — Mme La... 42 ans.

Nullipare réglée irrégulièrement.

Retard de règles de 3 mois.

L'utérus correspond à celui d'une grossesse de 2 mois, mais il est très dur.

L'absence de grossesse est vérifiée par la réaction de Friedmann négative le 2 mars 1936.

Le diagnostic de fibrome est confirmé par la suite.

Obs. N° 50. — Mme Ho... 31 ans.

Réglée à 13 ans, normalement.

Cycle 25 jours, durée 4 jours. Abondance moyenne.

Dernières règles le 18 juin 1936.

Le 10 août, la femme perd du sang rouge très foncé. Souffre beaucoup.

Le 4 septembre, mêmes symptômes.

Le 28 septembre, règles presque normales.

Le 28 octobre également.

La femme vient consulter au début de novembre.

A l'examen, on trouve un utérus un peu gros, dur, dévié à droite. La partie droite est plus grosse et plus saillante comme s'il y avait un fibrome. Probablement utérus fibromateux.

Y a-t-il grossesse ? La réaction de Friedmann pratiquée le 6 novembre 1936 est négative.

A noter que pour cette femme, un diagnostic de grossesse sans recours à la lapine a été porté en ville fin juillet par un

médecin qui en revoyant cette femme un mois plus tard ne trouve qu'un utérus un peu gros, non gravide.

Obs. N° 51. — Mme Héc.

Ménorragies depuis 6 mois.

Douleurs dans le bas-ventre sans arrêt.

Dernières règles le 2 juillet 1936.

La femme éprouve quelques nausées et a observé des modifications des seins.

Il est difficile de porter le diagnostic de grossesse dans cet utérus fibromateux.

La réaction de Friedmann pratiquée le 21 octobre 1936 est positive.

Obs. N° 52. — Mme Vi., 43 ans.

Gros utérus fibromateux chez une femme assez bien réglée, présentant un retard de règles de deux mois.

Y a-t-il grossesse ?

La réaction de Friedmann est négative.

Il s'agit là encore d'un retard de règles aux alentours de la ménopause chez une femme présentant un utérus fibromateux.

Obs. N° 53. — Mme Co., 38 ans.

Ménorragies chez une femme ayant grossi de plusieurs kilos.

Au toucher, utérus ligneux, fibromateux faisant hésiter entre ménorragies par fibrome et menace d'avortement dans un utérus fibromateux.

La réaction de Friedmann est négative le 28 septembre 1936.

Il s'agit donc uniquement d'un utérus fibromateux.

2) *Môle hydatiforme.*

Nous ne ferons que rappeler ici l'importance du diagnostic biologique dans les cas de môle hydatiforme.

Il faut reconnaître que la symptomatologie de la môle est tellement polymorphe qu'il est bien rare que l'on en fasse le diagnostic avant l'expulsion de vésicules. Cependant, parfois, un symptôme permet de suspecter la môle. C'est dans ce cas qu'il faut faire sans tarder le diagnostic biologique. La môle est une infection suffisamment grave aussi bien dans ses complications immédiates (hémorragies, infection) que dans ses conséquences tardives (chorio-épithéliome) pour que l'on ne perde pas une minute à établir un diagnostic précoce et à instituer la thérapeutique nécessaire, c'est-à-dire l'interruption de la grossesse.

De même, après l'expulsion de la môle, c'est l'étude en série de la réaction biologique qui permettra :

- a) Si elle est négative, de conclure à la guérison;
- b) Si elle reste positive, de conclure à une transformation maligne de la môle (chorio-épithéliome).

Obs. N° 54. — Mme Sc... 25 ans.

Dernières règles : 18-22 décembre 1936.

Exagération des phénomènes réflexes de la gestation : nausées continues, vomissements très fréquents et abondants.

Hémorragies à répétition pendant les 3 derniers mois.

Augmentation du volume de l'utérus en désaccord avec l'âge de la grossesse.

La réaction de Friedmann pratiquée le 13 mai 1937 est positive. Nous sommes frappés par l'intensité de la réaction : les ovaires de la lapine ont pris l'aspect d'une véritable masse mûriforme.

Avant que nous ayons eu le temps de pratiquer un dosage de l'hormone, la femme est admise d'urgence à l'hôpital pour avortement molaire au terme de 4 mois environ.

Curettage pour hémorragie consécutive.

Il sera intéressant de constater par la suite l'abaissement régulier du taux de l'hormone dans le sérum sanguin jusqu'à sa disparition complète.

3) *Rétention ovulaire.*

Lorsque l'œuf est retenu un certain temps dans la cavité utérine, il est possible de vérifier par la réaction biologique que l'œuf est arrêté dans son évolution.

L'étude quantitative de la réaction est indispensable et le taux de l'hormone dans le sérum sanguin est compris entre 150 et 750 U. L.

Il est utile d'être fixé aussitôt que possible pour faire un diagnostic étiologique de la mort fœtale et instituer le traitement qui permettra d'empêcher le retour de pareils faits.

Enfin, en cas de métrorragies, il ne faut pas hésiter à vider l'utérus si l'on est sûr que le fœtus ne se développe plus.

Obs. N° 55. — Mme Ai...

Femme actuellement enceinte de 3 mois 1/2. Elle a constaté la disparition des phénomènes sympathiques de grossesse (nausées, vomissements).

A l'examen l'utérus fait deux mois à peine.

On porte le diagnostic d'œuf arrêté dans son évolution, confirmé par la réaction de Friedmann négative le 6 janvier 1936.

Obs. N° 56. — Mme Lo...

Première gestation.

Dernières règles le 16 octobre 1935.

La femme serait actuellement enceinte de 6 mois 1/2, mais elle ne sent plus remuer depuis 2 mois.

On porte le diagnostic de mort fœtale confirmé par la réaction de Friedmann négative le 8 juin 1936.

Obs. N° 57. — Mme Gr... 39 ans.

Cinquième gestation.

Dernières règles : 21 avril 1935.

Habituellement règles un peu irrégulières, retard variable, peu abondantes, sans caillots.

Depuis le 15 août métrorragies de plus en plus abondantes.

A son entrée à l'hôpital le 12 septembre, l'utérus remonte presque jusqu'à l'ombilic.

Du 12 septembre au 15 octobre, on constate que l'utérus n'augmente pas de volume.

La femme présente des signes d'anémie.

La réaction de Friedmann donne comme résultat : un petit follicule hémorragique sur chaque ovaire de la lapine (16 octobre 1935).

Rétention ovulaire : la grossesse est arrêtée dans son évolution, les éléments plasmodiaux ayant gardé une certaine vitalité.

4) Vomissements incoercibles.

Enfin, il existe des cas où les vomissements du début de la grossesse peuvent conduire à des erreurs grossières de diagnostic et de thérapeutique, lorsque la grossesse a été méconnue. On a pu opérer pour appendicite des femmes qui présentaient uniquement des vomissements gravidiques.

De même certains vomissements incoercibles ont pu faire penser à des infections médicales ou chirurgicales.

On devra toujours penser à la possibilité d'une grossesse chez une femme jeune et confirmer ou infirmer l'impression clinique par le diagnostic biologique.

Obs. N° 58. — Mme Ch... 35 ans.

Habituellement assez bien réglée sauf parfois quelques légers retards. Actuellement retard de règles d'un mois chez une femme ayant déjà fait une crise d'appendicite.

Nausées, puis vomissements tendant à prendre caractère de fréquence et de ténacité des vomissements incoercibles.

Ces vomissements sont-ils dus à une grossesse au début?

La réaction de Friedmann pratiquée le 27 juin 1935 est positive.

III. — Diagnostic de grossesse extra-utérine

1) *Grossesse extra-utérine et kyste de l'ovaire.*

Le diagnostic entre ces deux affections est quelquefois extrêmement difficile, car elles peuvent présenter de nombreux points communs.

Dans les deux cas, on trouve une masse annexielle juxta-utérine. Cette masse est souvent plus douloureuse et moins bien limitée dans les cas de grossesse extra-utérine que dans les cas de kyste de l'ovaire. Mais ce sont des nuances qui ne permettent pas souvent de trancher le diagnostic.

Le kyste de l'ovaire peut très bien donner comme la grossesse extra-utérine des modifications des règles: retard de règles, petites métrorragies. Dans deux affections si semblables, il est certain que le diagnostic biologique tranche en 48 heures un problème qui n'aurait pu être élucidé que beaucoup plus lentement en se basant sur l'évolution. Il faut reconnaître cependant que dans ce cas, le diagnostic biologique n'a pas une importance considérable car dans les deux affections, l'opération s'impose et c'est avant tout un diagnostic opératoire qu'il faut poser. Cependant, si le diagnostic biologique est positif, il y aura intérêt à opérer sans attendre un moment, pour éviter les complications graves qui pourraient survenir à la suite d'une rupture brutale toujours possible de la grossesse tubaire.

Obs. N° 59. — Mme Pe...

Retard de règles de 2 mois.

Petites métrorragies.

A l'examen, masse annexielle juxta-utérine assez douloureuse.

Diagnostic hésitant entre grossesse extra-utérine et ovaire kystique.

La réaction de Friedmann le 1^{er} avril 1936 est négative.

La femme est opérée quelques jours après. Compte rendu opératoire : Laparotomie médiane sous-ombilicale. Annexe droite augmentée de volume (grosueur d'une mandarine) prolabée dans le Douglas et adhérente. Décollement assez aisé. Ablation des annexes droites. Les annexes gauches étaient normales, mais l'ovaire était gros.

Examen de la pièce :

Hématosalpinx - Kyste de l'ovaire à contenu hématique.

Obs. N° 60. — Mme Pi...

Dernières règles le 1^{er} octobre 1936.

La réaction de Friedmann est négative le 21 octobre 1936.

Le diagnostic de kyste de l'ovaire est confirmé par l'opération.

Obs. N° 61. — Mme Li...

Dernières règles le 25 août 1936.

Depuis quelques mois, la femme ne perd presque plus.

A l'examen, on sent nettement une masse annexielle rénitente.

La réaction de Friedmann est négative le 4 septembre 1936.

Le diagnostic de kyste de l'ovaire est confirmé par l'opération.

Obs. N° 62. — Mme Ga...

Petite masse annexielle juxta-utérine chez une femme présentant parfois de légers retards de règles.

La réaction de Friedmann est négative le 26 octobre 1934.

La femme est opérée le 9 novembre 1934 d'un kyste dermoïde renfermant cheveux, matière sébacée et fragments cartilagineux.

Obs. N° 63. — Mme Ca...

Réaction de Friedmann, négative le 16 avril 1934.

La femme est opérée le 26 avril 1934 d'un gros kyste dermoïde de l'ovaire gauche.

Obs. N° 64. — Mme La... 21 ans.

1 grossesse normale.

Dernières règles datant du 20 juin 1936.

Rien en juillet. Petites pertes sanglantes au début d'août. Pertes peu abondantes brunâtres, continuelles. Pas de douleurs spontanées.

Au toucher, l'utérus n'est pas augmenté de volume. En arrière et dans le cul-de-sac droit, on trouve une petite masse annexielle grosse comme une noix, sensible à la pression.

Diagnostic hésitant entre ovaire kystique expliquant ce retard de règles et ces petites métrorragies, et grossesse extra-utérine.

La réaction de Friedmann est négative le 28 août 1936.

2) *Grossesse extra-utérine et salpingite.*

Le diagnostic entre salpingite et grossesse extra-utérine avec ou sans hématoécèle est un des plus difficiles qui soit.

Là encore, comme dans les cas de kystes de l'ovaire, on retrouve un certain nombre de symptômes communs : masse juxta-utérine, douleurs spontanées et provoquées.

La salpingite, surtout dans sa forme métrorragique, peut très bien donner les irrégularités menstruelles prises pour un vrai retard de règles et les petites métrorragies prises pour hémorragies distillantes de la grossesse extra-utérine.

Il n'est pas un chirurgien à qui il n'est arrivé d'opérer avec un diagnostic ferme de grossesse extra-utérine et de trouver à l'intervention une salpingite. L'erreur dans ces cas a plus d'importance que dans les cas de kyste de l'ovaire car il y a de nombreuses salpingo-ovarites qui guérissent par le traitement médical et pour lesquelles

l'intervention est complètement inutile. Dans d'autres cas, on est en présence de grosses lésions à évolution aiguë ou subaiguë auxquelles il ne faut absolument pas toucher sous risque de faire courir un danger important à la femme. Dans ce cas on a fait une laparotomie absolument inutile.

Très souvent le chirurgien hésite : il n'a pas plus de raison de penser à une grossesse extra-utérine qu'à une salpingite. Mais les risques de rupture de gestation ectopique sont tels que bien des chirurgiens préfèrent la laparotomie exploratrice au risque de méconnaître une grossesse extra-utérine.

Actuellement, grâce au diagnostic biologique de grossesse, ces hésitations comme ces interventions exploratrices ne sont plus permises. Il est inexcusable en cas de doute, de ne pas faire un diagnostic biologique avant d'opérer.

Obs. N° 65. — Mme Le Ba... 22 ans.

Réglée à 14 ans, tous les 28 jours. Durée 6 jours. Abondance moyenne.

Dernières règles normales : 30 mai 1936.

Depuis, pertes rosées continuelles avec douleurs dans la fosse iliaque gauche.

A l'examen, utérus médian non augmenté de volume. Les annexes gauches sont augmentées de volume et sensibles. A droite, on les sent également, bien que nettement moins grosses.

Devant la possibilité d'une grossesse extra-utérine, on fait immédiatement une réaction de Friedmann : elle est négative.

La femme est revue plusieurs jours après.

Les annexes droites et gauches sont nettement diminuées de volume.

Obs. N° 66. — Mme Ro...

A déjà fait une grossesse extra-utérine opérée il y a 5 ans.

Dernières règles le 10 janvier 1936.

La femme a présenté depuis des petites métrorragies.

Diagnostic hésitant entre grossesse extra-utérine et annexite bilatérale.

La réaction de Friedmann le 26 juin 1936 est négative.

Par la suite, le diagnostic de salpingite se trouve confirmé.

Obs. N° 67. — Mme Bo...

Dernières règles : 20 septembre 1936.

La femme a perdu très peu ces derniers mois : 1/2 journée seulement.

Elle présente actuellement une sensibilité marquée à droite et à gauche.

La réaction de Friedmann, le 2 octobre 1936, est négative et vient confirmer le diagnostic de salpingite bilatérale.

Obs. N° 68. — Mme Ro... 25 ans.

Pas de grossesse antérieure.

Dernières règles le 23 mai 1935.

Entre à l'hôpital pour douleurs dans la région hypogastrique surtout à gauche.

Etat migraineux. Pas de vomissements. Pertes jaunâtres purulentes; brûlures à la miction.

Au toucher on sent à gauche une masse de la grosseur d'une mandarine.

La réaction de Friedmann le 19 juin 1935, est négative.

L'examen de sécrétion cervicale montre la présence de diplocoques gram négatif très suspects (B. de Neisser).

La numération globulaire est normale, la formule leucocytaire montre une légère prédominance des polynucléaires neutrophiles (75 %).

La poussée salpingienne cède à un traitement par le propidon.

Obs. N° 69. — Mme Bo... 28 ans.

2 grossesses normales.

1 fausse-couche de 3 mois après asphyxie accidentelle par le gaz.

Dernières règles normales le 24 septembre 1935.

La femme ressent les phénomènes sympathiques de grossesse.

Le 25 novembre, elle éprouve des douleurs brusques dans le bas-ventre. Pertes de sang assez liquide, sans caillots tout d'abord puis avec caillots dans lesquels la femme n'a rien remarqué. Elle n'interrompt pas ses occupations. Le 2 décembre, elle ne perd plus et se sent très bien. Le 6 décembre, elle ressent brutalement de très vives douleurs abdominales comparées à des douleurs d'accouchement avec envie impérieuse d'aller à la selle.

En même temps, vomissements abondants, mais peu prolongés, alimentaires. Pas de tendance lipothymique.

La femme est transportée d'urgence à l'hôpital le 7 décembre avec le diagnostic suivant :

Pelvi-péritonite post-abortum (12 jours).

Hyperesthésie généralisée.

Cul-de-sac de Douglas douloureux.

Dysurie - Arrêt des selles et des gaz.

A l'entrée à l'hôpital, pas de température.

Douleurs abdominales vives. Pertes sanglantes avec caillots.

Dans le cul-de-sac postérieur, masse très douloureuse, arrondie, globuleuse, séparée du col par un sillon.

Rien dans les culs-de-sac latéraux.

Ponction du Douglas. Les douleurs augmentent, deviennent lancinantes même au repos en dehors de toute émission d'urines ou de matières.

L'examen histo-bactériologique des urines ne montre ni pus ni bactéries.

Deux numérations globulaires avec formule leucocytaire ne montrent rien d'anormal.

La réaction de Friedmann est négative.

Par un traitement au propidon, les douleurs s'atténuent progressivement.

Obs. N° 70. — Mme Le... 32 ans.

2 grossesses normales à terme.

1 fausse-couche fin septembre 1935.

Pas d'hémorragie à la suite de cette fausse-couche. Quelques petites pertes 6 semaines après. Pas de retour de règles depuis.

La femme entre à l'hôpital le 26 novembre 1935, pour douleurs siégeant dans la fosse iliaque droite. Ces douleurs ont débuté fin octobre et depuis elles augmentent progressivement s'accompagnant de poussées thermiques.

Pas de nausées, pas de vomissements.

Au toucher gros utérus fixé en anteversion. Masses douloureuses dans les culs-de-sac droit et gauche, la masse de droite fait corps avec l'utérus, celle de gauche semble un peu séparée du corps utérin.

La possibilité d'une grossesse extra-utérine est écartée par la réaction de Friedmann négative le 28 novembre 1935.

Une numération globulaire faite le 10 décembre donne :

Hémoglobine : 85 %.

Hématies : 3.225.000 par mm³.

Leucocytes : 6.570 par mm³.

La formule leucocytaire montre une prédominance des polynucléaires neutrophiles : 80 %.

Une deuxième numération globulaire est faite le 28 décembre :

Hémoglobine : 80 %.

Hématies : 4.650.000 par mm³.

Leucocytes : 6.450 par mm³.

La formule leucocytaire n'a pas varié.

Par le traitement au propidon, les culs-de-sac deviennent moins douloureux. Les masses diminuent de volume.

Par un traitement médical approprié, la poussée salpingienne est entrée en régression.

3) *Le diagnostic de grossesse extra-utérine est fait; la grossesse évolue-t-elle?*

Il est des cas où cliniquement le diagnostic de grossesse extra-utérine s'impose : aucun doute n'est possible, ni avec une salpingite, ni avec un kyste de l'ovaire. Cependant un problème qui a une importance considérable se pose: la grossesse ectopique continue-t-elle à évoluer?

Cette importance tient à ce fait qu'une grossesse extra-utérine qui est arrêtée dans son évolution est beaucoup plus justiciable de l'abstention que de l'intervention.

Deux cas peuvent se produire :

a) La gestation ectopique s'est arrêtée alors qu'elle était très jeune et a donné un hémato-salpinx sans hémato-cèle ou avec une très petite hémato-cèle.

Dans ces cas là, la résorption des épanchements sanguins tubaires ou extra-tubaires s'opère assez rapidement, spontanément, si bien que l'intervention est complètement inutile.

b) La gestation ectopique a donné une très grosse hémato-cèle enkystée non seulement pelvienne mais abdominale. Dans ces cas il ne faut pas se laisser impressionner par l'étendue de la masse sanguine et conseiller immédiatement l'intervention, car ce sont des interventions qui peuvent être dangereuses; elles sont longues du fait des adhérences nombreuses, surtout intestinales et elles font courir un grand risque à la femme du fait des dangers d'infection péritonéale après l'intervention.

En quelques mois, cette masse se résorbe lentement et complètement ou presque. On est surpris de ne plus trouver grand chose de cette masse importante qui occupait

le petit bassin et débordait dans la partie inférieure de l'abdomen.

Puisque dans les deux cas que nous avons envisagés, l'intervention est presque toujours inutile et parfois dangereuse, il y a un intérêt capital à savoir si la grossesse évolue ou non.

Là encore autrefois, bien des interventions étaient faites pour éviter les gros risques d'hémorragie interne des grossesses extra-utérines encore en activité. Actuellement le diagnostic biologique quantitatif permet de s'abstenir sans crainte et sans arrière-pensée s'il est négatif.

Obs. N° 71. — Mme Vi... 34 ans.

Première grossesse terminée par une césarienne. Suites opératoires normales.

Dernières règles le 3 juin 1935.

La femme ressent des malaises gravidiques vers la fin juin.

Le 27 juillet, petits pertes de sang, avec expulsion d'un caduque. Pas de crises douloureuses dans le bas-ventre, pas de lipothymies.

Une réaction de Friedmann est positive le 6 août. Une autre le 11 août.

En même temps la femme est opérée d'urgence pour rupture de grossesse tubaire droite près de la corne utérine. Véritable inondation péritonéale. Ablation de la trompe intéressant l'ovaire. Guérison.

Obs. N° 72. — Mme Le...

Entre dans le service en présentant tous les symptômes d'une grossesse extra-utérine.

Pertes distillantes, couleur marc de café.

Crises douloureuses dans le côté droit du bassin.

Quelques lipothymies.

Au toucher col légèrement ramolli et corps utérin légèrement hypertrophié.

Près de l'utérus on sent une tumeur de la grosseur d'une mandarine, mollassse, peu douloureuse en position latéro-postérieure par rapport à l'utérus.

Un diagnostic biologique est fait d'urgence, il est positif. La femme est immédiatement opérée.

Obs. N° 73. — Mme Ly... 26 ans.

Femme de 130 kilos, bien réglée habituellement.

1 grossesse normale.

Pas de fausse-couche.

Retard de règles de 10 jours.

Petites pertes sépia.

Douleurs dans le bas-ventre à droite.

La réaction de Friedmann vient confirmer le diagnostic de grossesse extra-utérine fait en se basant sur les pertes sépia. Au toucher, il est impossible de sentir quoi que ce soit étant donnée l'adiposité de cette femme.

Compte rendu opératoire.

Laparotomie médiane sous-ombilicale à travers une paroi graisseuse de 15 cm.

La trompe droite est volumineuse, noirâtre et laisse sourdre du sang par son pavillon. Ablation de la trompe.

Obs. N° 74. — Mme Ry... 34 ans.

2 grossesses antérieures :

Une en 1927 normale.

Une en février 1935 grossesse interstitielle opérée dans le service de la Maternité.

Dernières règles le 14 mai 1935.

La femme présente tous les symptômes d'une grossesse extra-utérine.

Une réaction de Friedmann est faite d'urgence le 31 juillet. Elle est positive. La femme est opérée d'une grossesse angulaire le 2 août 1935.

4) Dans un certain nombre de cas, le diagnostic se pose entre une grossesse utérine et une grossesse extra-utérine en évolution. Le diagnostic biologique est incapable de donner une précision car il est positif dans les deux cas et, en cas de doute, on est amené soit à mettre la femme dans un milieu chirurgical où on sera à même de l'opérer d'urgence, soit à faire une laparatomie exploratrice.

Cependant, quelquefois, le problème se pose d'une façon plus délicate et le premier point à résoudre est de savoir si la femme est ou non en état de grossesse. Si le diagnostic est positif et s'il y a quelques symptômes qui font penser à une gestation ectopique, on sera en droit d'opérer pour éviter une rupture; évidemment de temps à autre, on trouvera à l'intervention une grossesse utérine normale ou une grossesse dans un utérus asymétrique. Mais ce sont des erreurs pratiquement impossibles à éviter.

Obs. N° 75. — Mme Hi...

Dernières règles le 4 juillet 1935. Le 8 août, la femme perd très peu. Au début de septembre, la femme n'a pas perdu, l'utérus fait 6 semaines. Elle éprouve de très violentes douleurs abdominales du côté gauche.

La réaction de Friedmann est positive le 4 septembre et devant les douleurs éprouvées par la femme, on décide de pratiquer la laparatomie exploratrice. A l'intervention on trouve une grossesse utérine normale.

Obs. N° 76. — Mme Ta... 30 ans.

4 grossesses antérieures.

- 1) 1925 Enfant mort de méningite à 6 mois.
- 2) 1928 Accouchement prématuré 6 mois 1/2.

3) 1929 Accouchement normal à terme.

4) 1931 Accouchement normal à terme.

Au début de la troisième grossesse, bien que le B.W. ait été négatif, la femme a subi un traitement antisypilitique.

Bien réglée habituellement.

Présente actuellement un retard de règles de 2 mois.

La femme est mise en observation pour métrorragies quotidiennes depuis 18 jours. Pertes rouge foncé parfois brunâtres ne renfermant ni débris ni caillots.

Tendance lipothymique.

Douleurs dans le bas-ventre.

A l'examen, utérus gros, très légèrement bosselé à sa face antérieure. Dans le cul-de-sac gauche, masse dure de la grosseur d'une grosse noix.

La réaction de Friedmann est positive.

La femme repart chez elle, mais revient plusieurs jours après car elle perd de nouveau un peu.

L'utérus a augmenté de volume alors que la masse gauche a diminué. Le diagnostic difficile entre grossesse extra-utérine et grossesse utérine évolue vers celui de la grossesse utérine.

Obs. N° 77. — Mme Ma... 33 ans.

1 grossesse normale à terme.

2 fausses-couches.

Dernières règles : 14 août 1936.

Douleurs du côté gauche s'irradiant dans la jambe gauche.

Impression de tête vide, mais pas de tendance à perdre connaissance.

Le toucher donne l'impression d'une grossesse normale avec réaction et grosseur de l'ovaire gauche (la femme avait été envoyée à l'hôpital pour diagnostic de grossesse extra-utérine).

La réaction de Friedmann est positive le 10 décembre 1936.

Par la suite la grossesse évolue nettement comme une grossesse utérine normale.

Obs. N° 78. — Mme Lo...

Onzième gestation.

Dernières règles : 28 mai 1935.

Petites pertes pendant sa grossesse durant les dix derniers jours qui ont précédé son entrée à l'hôpital le 2 août 1935.

Le volume de l'utérus est en relation avec l'âge présumé de la grossesse.

Le cul-de-sac droit et le Douglas sont un peu douloureux.

La réaction de Friedmann est positive le 8 août.

Par la suite, la grossesse évolue nettement comme une grossesse utérine.

Obs. N° 79. — Mme Ca...

Dernières règles : 25-30 septembre 1936.

Quelques petites pertes sépia au mois de novembre. Douleurs dans le bas-ventre.

Le 4 décembre, la femme dit ne plus rien éprouver; néanmoins, devant le résultat positif donné par la réaction de Friedmann, on prescrit à la femme de revenir à l'hôpital si elle ressent la moindre douleur.

CHAPITRE VIII

LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE EN MEDECINE LEGALE

Au cours des observations que nous avons présentées, il y a une application de la réaction de Friedmann que nous regrettons de n'avoir pu étudier. Nous voulons parler de l'application de cette méthode précieuse en médecine légale.

De même que la réaction de Bordet-Wassermann a été employée par les médecins experts dès son apparition pour diagnostiquer médico-légalement une syphilis, la réaction de Friedmann peut être employée pour le diagnostic précoce de la grossesse aussi bien dans les expertises de droit pénal que de droit civil.

L'article 27 du Code pénal est ainsi conçu :

« Si une femme condamnée à mort se déclare et s'il est vérifié qu'elle est enceinte, elle ne subira sa peine qu'après sa délivrance. »

La grossesse est fréquemment invoquée par des détenues pour obtenir une mise en liberté provisoire.

Pour apprécier les conséquences d'un viol, pour écarter une fausse inculpation d'avortement ou d'infanticide, la réaction de Friedmann sera toujours précieuse.

Dans le premier cas, bien que la survenance d'une grossesse à la suite d'un viol n'aggrave pas, en droit, la situation de l'accusé, l'existence d'une grossesse influe toujours sur la décision du jury.

Dans les inculpations d'avortement ou d'infanticide, la

réaction ne persistant que quelques jours après l'expulsion du produit de conception, on aura recours et à l'examen clinique et à l'examen biologique.

En cas de rapt, on sait que le code autorise le juge à déclarer père le ravisseur si, après examen médical, il est constaté que la grossesse remonte à l'époque du rapt. La réaction de Friedmann pourra être aussi utile que la notion des groupes sanguins dans la question si complexe de la recherche de la paternité.

Lorsqu'une femme cherchera à faire atténuer sa responsabilité en alléguant une grossesse, elle sera justiciable de la nouvelle méthode : ainsi notamment pour certaines délinquantes comme les voleuses de grands magasins qui invoquent souvent la grossesse comme excuse à leurs larcins.

En ce qui concerne le droit civil, le médecin légiste pourra également avoir recours à ces réactions dans les affaires de légitimité de naissance et de désaveu de paternité, dans les cas de supposition de part. On sait, que pour détourner des successions, les femmes mariées peuvent simuler une grossesse et présenter comme étant leur enfant, un nouveau-né abandonné par une fille-mère. La réaction endocrinienne ne pourrait être d'un secours que dans les quelques jours qui suivent l'accouchement, l'examen clinique de la femme gardant toute son importance.

Par contre, dans les dispenses d'âge et de parenté pour le mariage, les donations entre vifs, l'application de la réaction de Friedmann sera d'un grand secours au médecin expert.

On peut également concevoir que des époux en instance de divorce demandent d'un commun accord au juge des référés, la commission d'un médecin-expert chargé de vérifier la grossesse alléguée par la femme.

L'expert nommé dans les affaires d'accidents aura recours à la réaction biologique toutes les fois qu'il aura à examiner une victime qui se dira enceinte ou même

qui présentera un simple retard de règles. Le quantum des dommages-intérêts variera suivant que la femme sera grosse ou non et des réserves devront être prises à la barre quant à la naissance d'un enfant malingre ou contrefait. Il y a donc un intérêt majeur à prévoir au moment du procès une relation possible de cause à effet.

Enfin les tribunaux déjà peu enclins à excuser les fautes des médecins en matière de responsabilité civile et pénale, ne manqueront pas de tenir rigueur aux praticiens de n'avoir pas eu recours à des éléments de diagnostic comme la réaction de Friedmann. Cet oubli sera jugé aussi sévèrement que le fait de ne pas recourir systématiquement à l'examen radioscopique dans certains cas et comme il a été exposé au cours de certains procès.

Dans les pays étrangers, en Allemagne notamment, les réactions biologiques de la grossesse ont été étudiées du point de vue médico-légal. Les épreuves hormonales ont été codifiées; elles sont employées systématiquement dans les cas litigieux et des précautions ont été édictées tout particulièrement pour éviter toute substitution d'urine.

L'importance des tests hormonaux pour les experts en matière de grossesse ne saurait échapper aux légistes avertis.

« Il est peu d'occasions qui nous fassent sentir autant les bornes de nos connaissances que les rapports juridiques sur la grossesse. » (Mahon).

CONCLUSIONS

Parmi toutes les méthodes proposées en vue du diagnostic biologique de la grossesse, il semble bien que l'on ne doive retenir que les tests endocriniens.

Dans ces tests basés sur la présence du « Prolan B » dans les urines de la femme dès le début de la gestation, on observe des modifications du tractus génital des animaux réactifs (souris, rats, lapines): formation de follicules hémorragiques et de corps jaunes au niveau des ovaires, hypertrophie des vésicules séminales.

Ces tests sont constants, précoces, spécifiques.

Mais parmi ceux-ci il en est un qui, en outre de ces trois grands avantages, offre encore l'avantage d'une technique facile et rapide : c'est la réaction de Friedmann dont la supériorité a été nettement reconnue au cours de nos travaux personnels.

La réaction de Friedmann a permis de résoudre la question du diagnostic biologique de la grossesse si important, comme nous l'avons montré, dans le domaine de l'Obstétrique, de la Chirurgie, de la Médecine, sans omettre la Médecine légale.

Vu : *Le Président de Thèse,*
M. RADAIS

Vu : *Le Doyen,*
PAUL GUÉRIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN. — Les ferments de défense de l'organisme animal. *Trad. Ecalle*, Paris, Doin 1914.
- ADAMANTIADES. — Contribution à l'étude du diagnostic humoral de la grossesse. *Thèse*, Paris 1931.
- ALLEN et DOISY. — *Americ. Journal of Physiology*, août 1924, p. 577.
- ARON et KLEIN. — Sur la présence dans l'urine humaine, d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait pur hypophysaire, et sur l'interprétation de la réaction du diagnostic de la grossesse. *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, T. CIII, p. 702.
- ASCHEIM. — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Berlin 1930.
- ASCHEIM UND ZONDEK. — Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. *Klin. Wochenschrift* 1927, 1-8-8.
- ASCHEIM UND ZONDEK. — Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. *Klin. Wochenschrift*, t. I 1928, page 8-9.
- BAR. — Les anticorps placentaires dans le sang de la femme gravide. *Arch. Mens. d'Obst et de Gyn.*, mars 1912, p. 26.
- BAR, BRINDEAU, J.CHAMBRELENT. — La pratique de l'art des accouchements.
- BAR et ECALLE. — De l'utilisation pour le diagnostic de la grossesse des récentes découvertes biologiques. *C. R. Arch. Mens. d'Obst. et de Gyn.* juillet 1919, p. 372.
- BENHAMOU et NOUCHY. — Les plaquettes sanguines au cours de la menstruation, la grossesse et le travail. *C. R. Soc. Biol.* 1930, t. CV, p. 782.
- BERCOWITZ. — Le test pupillaire pour le diagnostic de la grossesse. *Amer. Journal of Obst. Gynec.*, sept. 1935.
- BINET, J. VERNE et Mlle LUXEMBOURG. — Les mélanocytes

- de l'écaïlle de Poisson in-vitro pour le diagnostic biologique de la grossesse. *C.R. Soc. de Biol.*, T. CXVI, n° 27, 1934.
- BOURG. — Les modifications histologiques du tractus génital du rat impubère à la suite d'injections prolongées d'urine de femme enceinte. *Soc. belge de Biol.* Séance du 27 sept. 1930.
- BOURG. — A propos de 50 cas de réaction d'Ascheim et Zondek appliquée au rat mâle et femelle. *Le Scalpel*, 14 nov. 1931. T. LXXXIV n° 6, p. 1421.
- BRINDEAU. — A propos du diagnostic de la grossesse au début à l'aide des urines de femmes enceintes. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1930, p. 48.
- BRINDEAU et HINGLAIS. — De l'emploi de la lapine pour le diagnostic de la grossesse. *Gyn. et Obst.* 1931, t. II, p. 659. — *VII^e Congrès de l'Association des Gynec. et Obstetr. de langue française*. Bordeaux, 1^{er} oct. 1931.
- BRINDEAU et HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative de l'hormone prehypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte. *C. R. Soc. Biol.*, T. CXI, n° 35, page 582, 1932 et T. CXI n° 40.
- BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude de l'emploi de la lapine dans le diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.* 1932, t. I, p. 177-190.
- BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS. — Recherches sur les propriétés physiologiques du Prolan. *Gynec.* mai 1935; *Presse Médicale*, oct. 1934.
- BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS. — Contribution à l'œuvre quantitative des hormones gonadotropes, *IX^e Congrès des Gynec. et Obst. de langue française*. Alger, 15-16-17 avril 1935.
- A. BROUHA. — Le test de la lapine dans le diagnostic hormonal de la grossesse. *Soc. belge de Gyn. et d'Obst.* Séance du 5 déc. 1931.
- A. BROUHA. — A propos du test hormonal de la grossesse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 106, p. 6, 10 janv. 1931.
- A. BROUHA. — Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.* 1931, n° 2, p. 655-659.
- A. BROUHA. — Origine de l'hémorragie dans le follicule hémorragique provoqué chez la jeune lapine. *C. R. Soc. de Biol.* n° 1, 1932, p. 63.

- A. BROUHA. — Nouveau procédé de diagnostic biologique de la grossesse. *Paris-Médical* 1931, t. I, p. 496.
- L. BROUHA. — Rapport entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme. *Gyn. et Obst.*, t. XX, n° 2, août 1929, p. 129.
- L. BROUHA et HINGLAIS. — Le diagnostic de la grossesse par la réaction de Brouha-Hinglais-Simonnet. *Gyn. et Obst.* 1931, n° 2, p. 42-56.
- L. BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — A propos d'un nouveau test hormonal de la grossesse. *C.R. Soc. Biol.* Avril 1928, t. 99, p. 1384.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Le rôle endocrinien du lobe antérieur de l'hypophyse. *Liège Médical*, 28 oct. 1928.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Déterminisme expérimental de la mobilisation de la symphyse pubienne chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.* 1928, t. 99, p. 1769.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Action de l'urine de femme gravide sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. de Biol.* 1929, t. CI, page 368.
- L. BROUHA et SIMONNET. — *C. R. Soc. de Biol.* 1929, t. CXXXIV, p. 1446.
- L. BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — Diagnostic biologique de la grossesse. *Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 3 fév. 1930. *Paris Médical*, p. 221, 8 mars 1930.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. de Biol.* 1930, t. C III, p. 558.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Comparaison de l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle et le tractus génital femelle. *C. R. Soc. de Biol.* 1930, t. CIII, p. 661.
- L. BROUHA et SIMONNET. — Le système hypophyso génital. Régulation endocrinienne des glandes génitales. *Académie de Médecine*, mars 1931.
- BROWN. — *Amer. Journal of Obst and Gyn.*, t. 23, page 379, 1932.
- CALMETTE. — Sur l'action hémolytique du venin de Cobra. *Acad. Sciences* 1902, t. CLIV, p. 1446.
- CALMETTE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907.
- CHIRIE et BEAUVY. — Recherche d'un anticorps placentaire

- dans le sang maternel et dans le sang fœtal. *C. R. Soc. Biol.* 1907, page 413.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. *Soc. de Biol.*, 25 mai 1931, p. 1367.
- COURRIER. — Notes d'endocrinologie ovarienne. *Presse Médicale*, nov. 1931, n° 92, p. 1688.
- COURRIER. — Action de l'injection de liquide folliculaire. *C.R. Soc. de Biol.*, 14 mars 1924, page 808.
- DAUNAY et ECALLE. — *Soc. de Biol.* 1913, page 1190.
- DEVRAIGNE. — 10 années de consultation contre la stérilité conjugale à la Maternité de Lariboisière. *Conférence faite aux Journées Médicales de Bruxelles*, 20 sept. 1936.
- DEVRAIGNE et A. LAFONT. — Etat actuel du diagnostic biologique de la grossesse. *Monde Médical* n° 872, 7 nov. 1935.
- DIENST. — Test urinaire. *Americ. Journal of the Amer. Medic. Assoc.* 1929, p. 1233.
- DIENST. — Test flocculation de Vogel à la ninhydrine. *American Journal of the Medic. Assoc.* 1929, p. 217.
- DURUPT et LAGARDE. — La technique interferométrique. *Ann. de Méd.*, avril 1932, pages 456-477.
- ECALLE. — De quelques propriétés biologiques du sérum chez la femme enceinte. Leur application au diagnostic de la grossesse. *Thèse*, Paris 1917.
- ENGLE. — Ovarian responses differences between treatment with urine from pregnant women and by freshly implanted anterior lobe. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 27 juillet 1929.
- FIEUX et MAURIAC. — La méthode de la déviation du complément appliquée au diagnostic de la grossesse. *Rapport au 1^{er} Congrès de l'Assoc. des Gyn. et Obst. de langue française*, Bruxelles 1919.
- FRIEDMANN. — *Amer. Journal of Physiology* 1929, t. XC, p. 617.
- FRIEDMANN. — Le mécanisme de l'ovulation chez la lapine. Démonstration du mécanisme hormonal. *Amer. Journal of Physiology*, t. LXXXIX, p. 438, mai 1929.
- FRIEDMANN et LAPHAM. — *Amer. Journal of Gyn. and Obst.*, mars 1931.

- GERNEZ. — Diagnostic biologique de la grossesse. *Thèse*, Lille 1932.
- GUTMANN et J. DALSACE. — Recherches sur la fixation de l'hormone gonadotrope dans le sérum sanguin. *Soc. de Biol.*, 9 mars 1935.
- HAMMOND. — Reproduction in the rabbit. Edimbourg 1925.
- HENNEQUIN. — Hormones génitales femelles et diagnostic biologique de la grossesse. *Rev. Méd. de l'Est*, 15 nov. 1934.
- HINGLAIS. — Le diagnostic biologique de la grossesse. *L'Hôpital* 1930, p. 502.
- H. et M. HINGLAIS. — Le diagnostic biologique de la grossesse. Extrait de l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1^{er} nov. 1934.
- JALLEY. — Diagnostic biologique de la grossesse par injection d'urine à la lapine. *Thèse*, Paris 1933.
- KAMMITZER et JOSEPH. — Zur biologischen diagnose der Schwangerschaft. *Medizinische Klinik*, 26 mars 1922. *Die Therapie den Gegenwart*, t. LXII, fasc. 9, sept. 1921.
- KARSZ. — Diagnostic biologique de grossesse. *Thèse*, Paris 1931.
- LEROND. — Diagnostic de grossesse par réaction pupillaire. *Thèse*, Paris 1936.
- LEVY-SOLAL, JEAN DALSACE et J. JALLEY. — Diagnostic de la grossesse par injection d'urine à la lapine. *Annales de Thérap. Biol.* 15 mars 1933.
- LORRINCZ. — *Centralblatt für Gynak* 1928, n° 12.
- A. LUMIERE et H. COUTURIER. — Grossesse et phénomènes de choc anaphylactique. *C.R.T.* 1931, p. 772.
- R. MAHON. — Le diagnostic biologique de la grossesse dans la pratique médicale. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 8, 20 mars 1932.
- MANOILOFF. — Diagnostics sur le sérum au moyen de réactifs chimiques. *C. R. Soc. de Biol.* 1931, t. CVII, p. 913.
- MARTINEZ PRIETO. — Diagnostic biologique de la grossesse. *Thèse*, Paris 1934.
- PIECHAUD, SERVANTIE et BOUC. — Le diagnostic biologique de la grossesse par les tests animaux. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 8, 20 mars 1931, p. 227.

- PIGEAUD. — Le diagnostic de la grossesse par la détection des hormones génitales dans l'urine des femmes enceintes. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 316, 5 mars 1933.
- POULIOT. — Diagnostic de la grossesse. *Journal des Praticiens*, 8 fév. 1936.
- POULIOT. — La réaction pupillaire dans le diagnostic de la grossesse. *Soc. Obst. et Gynec.*, Paris 2 déc. 1935.
- PROBSTNER. — Zur Frage der Innersekretorischen. Tätigkeit der Plazenta. *Endokrinologie*, t. VIII, n° 3, mars 1931.
- PROBSTNER. — *Beitr. f. Gyn. Geburtsch* 1930.
- REEB. — Diagnostic et Diagnostic différentiel de la grossesse par injections intra-veineuses d'extrait hypophysaire postérieur. *Gyn. et Obst.* 1930, p. 193-203.
- REMLINGER et J. BAILLY. — 100 R. de Friedmann pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Maroc Médical*, 15 juillet 1935.
- REMLINGER et J. BAILLY. — Le diagnostic biologique de la grossesse en médecine indigène et devant les tribunaux musulmans. *Maroc Médical* n° 141, 15 mars 1934, p. 107.
- RHEINHARDT and SCOTT. — The hormone test for pregnancy. *Amer. J. Clin. Path.*, p. 113-126, fév. 1931.
- SERVANTIE. — Diagnostic de la grossesse par injection intra-veineuse d'urine de femmes enceintes chez la lapine. *Soc. de Biol. de Bordeaux*, 17 fév. 1932.
- SERVANTIE. — Le diagnostic rapide et précis de la grossesse par le test hormonal lapine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 20 mars 1932, n° 8.
- SERVANTIE et BEX. — Etude comparée de l'urine et du sérum dans le diagnostic précoce de la grossesse par le test hormonal lapine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 10 avril 1933.
- SOULE. — *Amer. Journal of Obst. and gyn.*, p. 708, 1930.
- ZONDEK und ASCHEIM. — L'hormone de l'antehypophyse. *Klin Woch.*, 29 avril 1928.
- ZONDEK und ASCHEIM. — L'hormone ovarienne et la croissance des organes sexuels. *Klin-Woch.* Berlin, 10 nov. 1926, p. 2.199.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
I. — Modifications générales de l'organisme chez la femme enceinte	17
II. — Méthodes biologiques de diagnostic de la gros- sesse (Endocrinologie exceptée)	21
III. — Etude des Hormones génitales	31
IV. — Tests endocriniens	41
Réaction de Asheim-Zondek	41
Réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet	43
Réaction de Probstner et de Bourg	46
Réaction de Friedmann	47
V. — Technique de la réaction de Friedmann	53
VI. — Résultats des diagnostics biologiques effectués au laboratoire de la Maternité	71
VII. — Observations	75
VIII. — Le diagnostic biologique de la grossesse en médecine légale	115
IX. — Conclusions	119
BIBLIOGRAPHIE	121

